Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 193 del 19 agosto 1989 - Serie generale

Spedizione in abbonamento postale - Gruppo I (70%)

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA — **Roma - Sabato, 19 agosto 1989** — SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 61

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 27 maggio 1989.

Secondo aggiornamento della IX edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana.

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 27 maggio 1989.

Secondo aggiornamento della IX edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana.

IL MINISTRO DELLA SANITÀ

Visto l'art. 124 del testo unico delle leggi sanitarie approvato con regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265, modificato dalla legge 7 novembre 1942, n. 1528;

Visto il regolamento per il servizio farmaceutico, approvato con regio decreto 30 settembre 1938, n. 1706;

Vista la legge 9 novembre 1961, n. 1242, relativa alla revisione e pubblicazione della Farmacopea Ufficiale;

Vista la legge 22 ottobre 1973, n. 752, relativa alla ratifica ed esecuzione della Convenzione europea per la elaborazione di una Farmacopea Europea, adottata a Strasburgo il 22 luglio 1964;

Vista la legge 23 dicembre 1978, n. 833, sulla istituzione del Servizio sanitario nazionale;

Visto il proprio decreto 26 aprile 1985, con il quale è stato approvato il testo della IX edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana;

Visto il proprio decreto 6 aprile 1987, con il quale è stato approvato il primo aggiornamento alla IX edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana;

Visto il proprio decreto 29 gennaio 1988 con il quale è stato approvato il I supplemento (1988) alla IX edizione della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana;

Vista la Farmacopea Europea, II edizione, aggiornata ed integrata in base alle risoluzioni del Comitato di sanità pubblica del Consiglio d'Europa (Accordo parziale), adottate a seguito delle decisioni prese dalla Commissione europea di Farmacopea in applicazione delle disposizioni dell'art. 6 della Convenzione europea predetta;

Ritenuto necessario recepire tali decisioni nel testo della Farmacopea Ufficiale, nonché apportare altre variazioni e modifiche ai testi del I volume, del II volume e del I supplemento (1988) della predetta IX edizione della Farmacopea Ufficiale;

Ritenuto necessario apportare delle modifiche alla tabella N. 5 allegata alla Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana comprendente l'elenco dei prodotti la cui vendita è subordinata a presentazione di ricetta medica rinnovata volta per volta e da trattenersi dal farmacista anche quando detti prodotti fanno parte di medicamenti composti o di specialità medicinali;

Considerata, altresì, l'opportunità di integrare e apportare modifiche alle tabelle N. 7 e N. 8, anch'esse allegate alla Farmacopea Ufficiale;

Sentita la Commissione permanente per la revisione e la pubblicazione della Farmacopea Ufficiale, prevista dalla citata legge 9 novembre 1961, n. 1242;

Decreta:

1. Sono approvati i testi delle monografie e dei capitoli contenuti nell'allegato I al presente decreto, che sostituiscono i corrispondenti testi pubblicati nei volumi I, II e I supplemento della IX edizione della Farmacopea Ufficiale. Sono approvati, altresì, i testi delle monografie e dei capitoli contenuti nell'allegato III, che sono aggiunti ai volumi I e II della IX edizione della Farmacopea Ufficiale.

2. Ai volumi I, II e I supplemento della IX edizione della Farmacopea Ufficiale sono apportate le modifiche riportate nell'allegato II al presente decreto, al fine di adeguare il testo dei predetti volumi alla Farmacopea Europea.

3. Agli stessi volumi sono apportate le ulteriori modifiche e correzioni riportate nell'allegato IV.

4. La tabella N. 5 riportata nel I volume, modificata dal I supplemento della IX edizione della Farmacopea Ufficiale, è sostituita dalla corrispondente tabella riportata nell'allegato V.

5. Alle tabelle N. 7 e N. 8, riportate nel I volume e modificate dal I supplemento della IX edizione della Farmacopea Ufficiale, sono apportate le modifiche e correzioni riportate nell'allegato V.

6. Il presente decreto entra in vigore il novantesimo giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, addì 27 maggio 1989

Il Ministro: DONAT CATTIN

ALLEGATI

ALLEGATO I

CAPITOLI E MONOGRAFIE SOSTITUTIVI DEI PRECEDENTI, PER ADEGUAMENTO AI TESTI DELLA FARMACOPEA EUROPEA

(Capitolo che sostituisce il corrispondente capitolo pubblicato alle pagine 55 e ss del vol. I della F.U. IX Edizione).

DETERMINAZIONE DELLA VISCOSITÀ ®

La *viscosità dinamica* o il *coefficiente di viscosità* η è la forza tangenziale, riferita all'unità di superficie, detta *sforzo di taglio* (τ), ed espressa in pascal, necessaria per spostare, parallelamente al piano di scorrimento, uno strato di liquido di 1 metro quadrato alla velocità (v) di 1 metro per secondo, rispetto ad uno strato parallelo situato ad una distanza (x) di 1 metro. Il rapporto dv/dx rappresenta un gradiente di velocità e fornisce la *velocità di taglio* D espressa in 1 per secondo (s^{-1}), per cui $\eta = \tau/D$.

L'unità della viscosità dinamica è il pascal per secondo (Pa.s). Il sottomultiplo più correntemente usato è il millipascal per secondo (mPa.s).

La *viscosità cinematica*, espressa in metri quadrati per secondo, si ottiene dividendo la viscosità dinamica per la massa volumica ρ, espressa in chilogrammi per metro cubo,e misurata alla stessa temperatura; quindi $v = \eta/\rho$. La viscosità cinematica è normalmente espressa in millimetri quadrati per secondo.

Il viscosimetro a capillare è indicato per la determinazione della viscosità dei liquidi newtoniani e il viscosimetro a corpo rotante per quella dei liquidi newtoniani e non-newtoniani.

Altri viscosimetri possono essere impiegati, a condizione che la precisione non sia inferiore a quella ottenibile con i viscosimetri di seguito descritti.

Metodo del viscosimetro a capillare

La determinazione della viscosità viene eseguita con un appropriato viscosimetro a capillare alla temperatura di 20 ± 0,1 °C, salvo diversa indicazione nelle singole monografie.

Mediante un cronometro si misura, a 1/5 di secondo, il tempo necessario perchè il livello del liquido si sposti da un segno all'altro. La determinazione è valida solo se i risultati di 2 letture consecutive non differiscono di più dell'1 per cento. La media di almeno 3 letture fornisce il tempo di deflusso del liquido in esame.

La viscosità dinamica si calcola in millipascal per secondo, mediante la formula seguente:

$$\eta = k\rho t$$

dove:

k = costante del viscosimetro espressa in millimetri quadrati per secondo al quadrato;

ρ = densità del liquido in esame espressa in milligrammi per millimetro cubo ottenuta moltiplicando d^{20}_{20} per 0,9982.

t = tempo di deflusso, in secondi, del liquido in esame.

La costante k si determina utilizzando un appropriato *liquido di riferimento per la calibrazione dei viscosimetri.*

La viscosità cinematica si calcola mediante la formula: $v = kt$.

Tecnica. Si utilizza un apparecchio (ved. figura) che corrisponda alle specificazioni descritte di seguito ([1]):

N° del viscosimetro	Costante nominale del viscosimetro ($mm^2 \cdot s^{-2}$)	Intervallo della viscosità cinematica ($mm^2 \cdot s^{-1}$)	Diametro interno del tubo R (mm) (± 2%)	Volume del bulbo C (ml) (± 5%)	Diametro interno del tubo N (mm)
1	0,01	3,5 - 10	0,64	5,6	2,8 - 3,2
1A	0,03	6 - 30	0,84	5,6	2,8 - 3,2
2	0,1	20 - 100	1,15	5,6	2,8 - 3,2
2A	0,3	60 - 300	1,51	5,6	2,8 - 3,2
3	1,0	200 - 1.000	2,06	5,6	3,7 - 4,3
3A	3,0	600 - 3.000	2,74	5,6	4,6 - 5,4
4	10	2.000 - 10.000	3,70	5,6	4,6 - 5,4
4A	30	6.000 - 30.000	4,07	5,6	5,6 - 6,4
5	100	20.000 - 100.000	6,76	5,6	6,8 - 7,5

Qualunque sia il viscosimetro scelto, il tempo di deflusso minimo deve essere di 350 s per la misura N° 1 e di 200 s per tutte le altre misure.

Una quantità sufficiente del liquido in esame, precedentemente portato a 20 °C, salvo diversa indicazione nelle singole monografie, si introduce nel viscosimetro attraverso il tubo L per riempire il bulbo A, assicurandosi che il livello del liquido nel bulbo B sia inferiore all'orifizio di ventilazione del tubo M. Si immerge il viscosimetro in un bagno d'acqua a 20 ± 0,1 °C, salvo diversa indicazione nelle singole monografie. Si mantiene il viscosimetro in posizione verticale e lo si lascia stare per almeno 30 min per stabilire l'equilibrio termico. Si chiude il tubo M e si innalza il livello del liquido attraverso il tubo N fino ad una altezza di circa 8 mm superiore al segno E e si mantiene il liquido a questo livello chiudendo il tubo N e aprendo il tubo M. Si apre il tubo N e si misura, con un cronometro a 1/5 di secondo, il tempo impiegato dal liquido per scendere dal segno E al segno F.

Metodo del viscosimetro a corpo rotante

Il paragrafo è invariato.

[1] Il sistema descritto è quello proposto dall'I.S.O.

Viscosimetro a livello sospeso
(Dimensioni in mm)

(Capitolo che sostituisce il corrispondente capitolo pubblicato alle pagine 288 e ss del vol. I della F.U. IX Edizione).

SAGGIO PER LA VERIFICA DELL'ASSENZA DI MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ®

a) **Metodo per semina diretta.** Frazioni di 0,5 ml del prodotto in esame si inoculano in almeno 10 provette contenenti ciascuna 25 ml di un terreno liquido idoneo e in almeno 10 provette contenenti un terreno solido idoneo; incubare tutte le provette a 37 °C per quarantadue giorni. La fertilità dei terreni di coltura deve essere verificata in presenza del prodotto in esame insemenzando un ceppo appropriato di *Mycobacterium tuberculosis*, come ad esempio il ceppo H 37 RA o BCG, e impiegando, se necessario, un'appropriata sostanza neutralizzante.

Se durante i primi 8 giorni di incubazione si sviluppano microrganismi contaminanti, la prova va ripetuta; nello stesso tempo dovrà essere ripetuto anche il saggio di sterilità batterica. Se alla fine del periodo di incubazione si verifica crescita di micobatteri anche in una sola provetta, il prodotto è considerato inquinato.

b) **Metodo per inoculazione in animali da laboratorio e loro esame.** A ciascuna di 5 cavie tubercolino-negative (come verificato dall'inoculazione intradermica di 100 U.I. di tubercolina), ognuna di peso compreso fra 250 e 350 g, si inietta, per via intraperitoneale, 1 ml del prodotto in esame.

Gli animali vengono tenuti in osservazione per sessanta giorni.

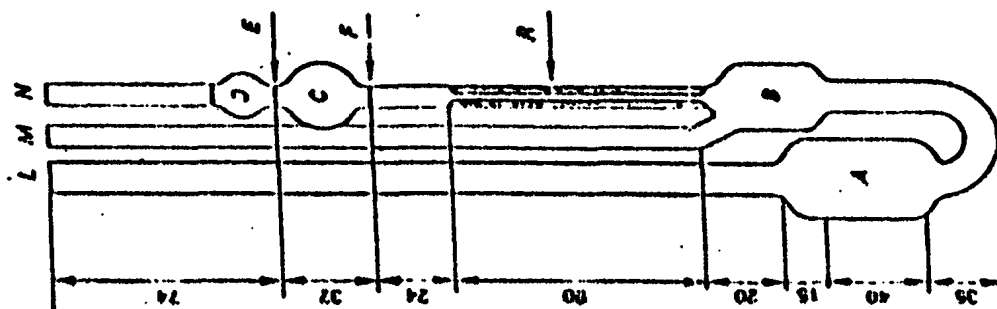
Se sopravvivono meno di 2 animali, la prova va ripetuta. I sopravvissuti vengono sacrificati; tutti gli animali non devono presentare, all'autopsia, alcuna lesione tubercolare.

(Capitolo che sostituisce i capitoli «Saggio per la verifica dell'assenza di tossicità anormale®» «Saggio per la verifica di tossicità anormale nei sieri e vaccini per uso umano» e «Saggio per la verifica dell'assenza di tossicità anormale nei sieri e vaccini per uso veterinario» pubblicati alle pagine 295 e ss del vol. I della F.U. IX Edizione).

SAGGIO PER LA VERIFICA DELL'ASSENZA DI TOSSICITÀ ANORMALE ®

A) Saggio generale.

A ciascuno di 5 topi sani di peso compreso fra 17 e 22 g, si inietta, per via endovenosa, la quantità di sostanza in esame indicata nelle singole monografie. La sostanza viene disciolta in 0,5 ml di *acqua sterile per preparazioni iniettabili* o di *soluzione fisiologica sterile* e si inietta per un periodo di tempo compreso fra 15 e 30 s, salvo indicazione contraria nelle singole monografie.

Il risultato è favorevole se nessun animale muore entro 24 ore o durante un diverso periodo di osservazione specificato nelle singole monografie. Il risultato non è favorevole se muore più di un animale. Se un solo animale muore, la prova va ripetuta.

Il risultato è considerato favorevole se, nel corso della ripetizione della prova, nessun animale muore durante il periodo di osservazione indicato ([1]).

B) Sieri e vaccini per uso umano.

Salvo diversa indicazione nelle singole monografie, si inietta, per via intraperitonale, a ciascuno di 5 topi sani di pesco compreso fra 17 e 22 g, una quantità del prodotto pari a una dose umana ([2]) il volume da inoculare non dovrà in ogni caso essere superiore a 1,0 ml per topo. Gli animali vengono tenuti in osservazione per 7 giorni.

Il risultato è favorevole se nessuno degli animali manifesta sintomi di malattia. Il risultato non è favorevole se muore più di un animale. Se un solo animale muore o manifesta sintomi di malattia, la prova va ripetuta. Il risultato è considerato favorevole se, nel corso della ripetizione della prova, nessuno degli animali muore o manifesta sintomi di malattia durante il periodo di osservazione indicato.

La prova deve essere eseguita anche su 2 cavie sane di peso compreso fra 250 e 350 g, iniettando a ciascun animale, per via intraperitoneale, una quantità di prodotto pari a una dose umana; il volume da inoculare non dovrà in ogni caso essere superiore a 5,0 ml. Si tengono gli animali in osservazione per 7 giorni.

Il risultato è favorevole se nessuno degli animali manifesta sintomi di malattia. Il risultato non è favorevole se muore più di un animale. Se un solo animale muore o manifesta sintomi di malattia, la prova va ripetuta. Il risultato è considerato favorevole se, nel corso della ripetizione della prova, nessuno degli animali muore o manifesta sintomi di malattia durante il periodo di osservazione indicato.

C) Sieri e vaccini per uso veterinario.

Salvo diversa indicazione nelle singole monografie, si iniettano, per via sottocutanea, a ciascuno di 5 topi sani, di peso compreso fra 17 e 22 g, 0,5 ml della preparazione. Gli animali vengono tenuti in osservazione per 7 giorni.

Il risultato è favorevole se nessuno degli animali manifesta significative reazioni locali o sistemiche. Il risultato non è favorevole se muore più di un animale. Se un solo animale muore o manifesta significative reazioni locali o sistemiche, la prova va ripetuta. Il risultato è considerato favorevole se, nel corso della ripetizione della prova, nessuno degli animali muore o manifesta significative reazioni locali o sistemiche nel periodo di osservazione indicato.

([1]) Questo saggio è anche riservato ai medicamenti per uso parenterale di composizione mal definita e per i quali sia impossibile un valore fisso di DL_{50}. In tal caso si inietta, per via parenterale, la dose umana del prodotto in esame a cinque topi, come detto sopra, o a cinque cavie del peso di circa 350 g, con limite di 0,5 ml nel topo e di 5 ml nella cavia. L'osservazione in tal caso è protratta per sette giorni e la prova può essere ripetuta come detto sopra.

([2]) La dose umana è la dose della preparazione in esame raccomandata sull'etichetta o nei foglietti d'istruzione inseriti nella confezione.

La prova deve essere eseguita anche su 2 cavie sane, di peso compreso fra 250 e 350 g, iniettando a ciascun animale, per via intraperitoneale, almeno 2 ml della preparazione. Le preparazioni contenenti additivi vengono iniettate per via sottocutanea. Si tengono gli animali in osservazione per 7 giorni.

Il risultato è favorevole se nessuno degli animali manifesta significative reazioni locali o sistemiche. Il risultato non è favorevole se muore più di un animale. Se un solo animale muore o manifesta significative reazioni locali o sistemiche, la prova va ripetuta. Il risultato è considerato favorevole se, nel corso della ripetizione della prova, nessuno degli animali muore o manifesta significative reazioni locali o sistemiche nel periodo di osservazione indicato.

(Capitolo che sostituisce il corrispondente capitolo pubblicato alle pagine 413 e ss del volume I della Farmacopea Ufficiale IX Edizione).

UNIFORMITÀ DI PESO DELLE FORME FARMACEUTICHE A DOSE UNICA ®

Si pesano singolarmente 20 unità prelevate a caso da uno stesso lotto o, per le preparazioni a dose unica, le unità contenute in un recipiente e si determina il peso medio. Il peso di non più di ciascuna di due di tali unità può presentare uno scarto, rispetto al peso medio, superiore alla percentuale riportata nella tabella e nessuna unità può presentare uno scarto maggiore del doppio di tale percentuale.

FORMA FARMACEUTICA	Peso medio	Scarto limite in percentuale del peso medio (K)
Compresse (non rivestite e a rivestimento filmogeno)	80 mg o meno	10
	più di 80 mg e meno di 250 mg	7,5
	250 mg o più	5
Capsule, Granuli (non rivestiti, a dose unica) e Polveri (a dose unica)	meno di 300 mg	10
	300 mg o più	7,5
Polveri per preparazioni iniettabili (*) (a dose unica)	più di 40 mg	10
Suppositori ed Ovuli	senza distinzione di peso	5

(*) Quando il peso medio è uguale o inferiore a 40 mg non si applica il saggio per l'uniformità di peso, ma il saggio per i limiti per il contenuto in principio attivo (I, pag. 415).

Nota: Le indicazioni per il procedimento da seguire per le Capsule e per le Polveri per preparazioni iniettabili sono riportate nelle corrispondenti monografie.

Campione. Si prelevano a caso, da uno stesso lotto, 20 unità.

Peso medio. Si pesano singolarmente le 20 unità, con almeno tre cifre significative, e si calcola il peso medio m in base ai pesi singoli x_i, mediante la formula:

$$m = \frac{\Sigma x_i}{20}$$

Limiti. Si calcolano i limiti L_1 e L_2 mediante il coefficiente K indicato nella tabella e le formule seguenti:

$$L_1 = m \pm \frac{k \cdot m}{100}$$

$$L_2 = m \pm \frac{2k \cdot m}{100}$$

Non più di 2 unità del campione possono avere un peso esterno a L_1, nessuna un peso esterno a L_2.

(Monografia che sostituisce la corrispondente monografia pubblicata alle pagine 1762 e ss del vol. II della F.U. IX Edizione).

VACCINO VIVO MORBILLOSO

Vaccinum vivum morbillosum

Vaccinum morbillorum vivum ®.

Il vaccino morbilloso vivo è una preparazione liofilizzata di un ceppo vivente attenuato di virus morbilloso, propagato su colture di altre cellule adatte approvate dall'Istituto Superiore di Sanità (1). Ricostituito immediatamente prima dell'suo secondo le indicazioni dell'etichetta, dà luogo ad una sospensione. Non deve contenere sostanze battericide.

PREPARAZIONE

La produzione è basata sul sistema del lotto di semenza, utilizzando un virus dimostrato esente da neurovirulenza. Il vaccino finale non deve rappresentare più di 10 subcolture ottenute a partire dal primo vaccino che, in prove di laboratorio e cliniche, abbia dimostrato l'idoneità del ceppo virale utilizzato. Per la preparazione si può seguire il metodo seguente. Si fa propagare il virus, con le dovute precauzioni di asepsi, in colture primarie di cellule di embrione di pollo o di altre cellule idonee; se si utilizzano cellule di embrione di pollo, esse devono provenire da un allevamento di animali dimostrati sani ed esenti da leucosi aviaria; è indispensabile assicurarsi che le colture cellulari non contengano microrganismi estranei; il terreno di mantenimento delle cellule, a differenza di quello utilizzato per la moltiplicazione cellulare, non deve contenere siero, ma può contenere un appropriato indicatore di pH, quale il *rosso fenolo*, e adatti antibiotici, alla minima concentrazione efficace. Durante la moltiplicazione virale la temperatura di incubazione deve essere accuratamente controllata. Le sospensioni virali sono raccolte dopo un periodo di incubazione appropriato al ceppo utilizzato; esse sono quindi sottoposte ai controlli di identità, di sterilità e di assenza di microrganismi estranei; se soddisfano a tali controlli, singole raccolte vengono mescolate e sottoposte a chiarificazione per eliminare le cellule; viene anche aggiunto un idoneo stabilizzante. Il vaccino chiarificato è distribuito in contenitori sterili e liofilizzato fino ad ottenere una preparazione con un contenuto di umidità compatibile con la stabilità del vaccino. I contenitori sono quindi chiusi ermeticamente in modo da evitare contaminazioni. Il vaccino finale liofilizzato viene sottoposto ad un saggio di stabilità dopo invecchiamento accelerato, mediante riscaldamento a 37 °C per sette giorni. Alla fine di tale periodo una eventuale diminuzione della concentrazione virale deve risultare contenuta nell'ambito di 1 $\log_{10}$ rispetto a quella iniziale; comunque, il vaccino deve contenere almeno 10^3 $DICC_{50}$ per dose singola.

IDENTIFICAZIONE

Quando il vaccino, ricostituito secondo le indicazioni riportate in etichetta, è incubato con un antisiero specifico per il virus morbilloso, l'infettività per le colture di cellule sensibili risulta sensibilmente ridotta.

SAGGI

Microrganismi contaminanti. Il vaccino ricostituito deve soddisfare al «Controllo di sterilità»

Tossicità anormale. Il vaccino ricostituito deve soddisfare al «Saggio per la verifica dell'assenza di tossicità anormale - B (All. I, pag. 11)».

Titolo in virus. Si titola il vaccino su colture cellulari, impiegando cinque colture per ogni diluizione (fattore di diluizione: 0,5 $\log_{10}$) o altro metodo di pari sensibilità. Il titolo virale così determinato non deve essere inferiore a quello indicato in etichetta e deve essere eguale o superiore a 10^3 $DICC_{50}$ per dose singola.

CONSERVAZIONE - SCADENZA

Come descritto alla monografia «Vaccini per uso umano». Nelle condizioni prescritte di conservazione, il periodo di validità è di 1 anno.

ETICHETTE

Come descritto alla monografia «Vaccini per uso umano».

L'etichetta del *contenitore* e quella dell'*imballaggio* devono indicare in particolare:

- il ceppo di virus utilizzato nella preparazione;
- il tipo e l'origine delle cellule utilizzate nella preparazione;
- la concentrazione minima del virus.

(1) L'O.M.S stabilisce periodicamente i criteri ai quali questi substrati devono soddisfare

ALLEGATO II

MODIFICHE A CAPITOLI E MONOGRAFIE DEI VOLUMI I E II E DEL I SUPPLEMENTO DELLA IX EDIZIONE DELLA «FARMACOPEA UFFICIALE», PER ADEGUAMENTO AI TESTI DELLA FARMACOPEA EUROPEA

F.U. IX - Vol. I

Pag. 297. «SAGGIO PER LA RICERCA DELLE SOSTANZE IPOTENSIVE ®». Prima riga, in luogo di: «Il saggio si effettua sul gatto anestetizzato con cloralosio», leggasi: «Il saggio si effettua sul gatto, di peso non inferiore a 2 kg, anestetizzato con cloralosio».

Riga 10, in luogo di: «nella vena giugulare o femorale del gatto», leggasi: «nella vena femorale del gatto».

Penultima riga, in luogo di: «una soluzione di *istamina*», leggasi «*istamina soluzione*».

Pag. 299. Riga 7, in luogo di: «da un flusso di aria o di una miscela», leggasi: «da un flusso di una miscela».

Riga 23, in luogo di: «circa 2 minuti.», leggasi: «circa 2 minuti in modo di permettere, fra le aggiunte, il completo rilassamento.».

Pag. 403. «DETERMINAZIONE DEL TEMPO DI DISAGGREGAZIONE DELLE COMPRESSE E DELLE CAPSULE ®». Al paragrafo: **Apparecchiatura,** alla descrizione del **Cestello,** riga 2, in luogo di: «77,5 mm,», leggasi: «77,5 ± 2,5 mm,».

Pag. 405. Le righe 4-5 sono così modificate: «Il cestello è munito di un albero centrale di circa 77,5 mm, la parte superiore del quale deve essere unita al dispositivo meccanico mediante una vite metallica situata al centro del disco superiore.».

Le righe 6-9 sono eliminate.

Alla descrizione dei **Dischi,** riga 2, in luogo di: «9,5 mm e il diametro di 20,7 mm», leggasi: «9,5 ± 0,15 mm e il diametro di 20,7 ± 0,15 mm». Righe 3-4, in luogo di «densità compresa», leggasi: «densità relativa compresa».

Pag. 758. «SOSTANZE DI RIFERIMENTO». In luogo di: «Liquidi per la standardizzazione dei viscosimetri ®», leggasi: «Liquidi per la calibrazione dei viscosimetri ® (*)».

A fondo pagina è inserita la nota seguente:

«(*) Quando si richiedono i liquidi per la calibrazione dei viscosimetri, è opportuno specificare sia la viscosità approssimativa del liquido da esaminare sia la scala di viscosità del viscosimetro da calibrare.».

Pag. 850. «TERRENI DI COLTURA». Al paragrafo: 2) **Preparazione e composizione dei terreni di coltura impiegati nel controllo microbiologico degli antibiotici,** pagg. 852-853, sono eliminati i terreni seguenti: «*Terreno C.* ®, *Terreno C-1., Terreno C-2.*»

Pag. 853. In luogo di: «*Terreno D.* ®, leggasi: «*Terreno C.* ®»; in luogo di: «*Terreno E.* ®», leggasi: «*Terreno D.* ®».

Pag. 854. In luogo di: «*Terreno F.* ®, leggasi: «*Terreno E.* ®».

Il *Terreno G.* ®», è così modificato: «*Terreno F.* ®»

Peptone	g 9,4
Estratto di lievito	g 4,7
Estratto di carne	g 2,4
Sodio cloruro	g 30
Glucosio	g 10
Agar-agar	g 23,5
Acqua q.b. a	ml 1000

Questo terreno è indicato per la titolazione per diffusione di Nistatina.»

F.U. IX - Vol. II

Pag. 333. «Capsule». Prima del paragrafo *CONSERVAZIONE* è aggiunto il paragrafo *SAGGI*:

«*SAGGI*

Uniformità di contenuto. Devono soddisfare al saggio «Limite per il contenuto in principio attivo delle forme farmaceutiche a dose unica» (I, pag. 415).

Uniformità di peso. Devono soddisfare al saggio per la «Uniformità di peso delle forme farmaceutiche a dose unica» (All. I, pag. 11). Le classi di peso riportate nella tabella sono riferite al peso medio del contenuto.

Per pesare il contenuto di una capsula rigida, la si pesa integra, quindi la si apre senza perdere parte dell'involucro, se ne rimuove il contenuto nel modo più completo possibile e si pesano le due parti della capsula. Nel caso delle capsule molli, l'involucro, aperto, si lava con *etere* o con altro solvente adatto, si lascia evaporare il solvente e si pesa.

Il peso del contenuto si ottiene dalla differenza delle due pesate.

La prova può anche essere effettuata sulle capsule intere.

Il saggio può non essere effettuato, quando venga effettuato il saggio «Uniformità di contenuto» per tutti i principi attivi.

Altri saggi, come ad es. il «Saggio di dissoluzione per le forme farmaceutiche solide» (I, pag. 416) possono essere previsti nelle singole monografie, per casi particolari.

Qualora venga effettuato il saggio di dissoluzione, quello relativo al tempo di disaggregazione (I, pag. 403), può non essere effettuato.».

Pag. 333. «CAPSULE RIGIDE». Il saggio «Uniformità di peso» è eliminato (ved. sopra).

Pag. 334. «CAPSULE MOLLI». Il saggio «Uniformità di peso» è eliminato (ved. sopra).

Pag. 335. «CAPSULE GASTRO-RESISTENTI». Il saggio «Uniformità di peso» è eliminato (ved. sopra).

Pag. 336. «CAPSULE A CESSIONE REGOLATA». Il saggio «Uniformità di peso» è eliminato (ved. sopra).

Pag. 428. «CHINIDINA SOLFATO». Al paragrafo *IDENTIFICAZIONE*, la reazione *E)* è così modificata:

«*E)* Dà la reazione caratteristica *(a)* dei solfati.».

Pag. 429. Al saggio **Altri alcaloidi della china**, al *Procedimento*, riga 10, prima dell'ultima frase, è inserito il periodo seguente:

«Sul cromatogramma, ottenuto con la soluzione in esame *(a)*, non bisogna tener conto di una macchia corrispondente a quella posta immediatamente sopra alla macchia principale, ottenuta con la soluzione di confronto *(b)*.».

Pag. 434. «CHININA CLORIDRATO». Al saggio **Altri alcaloidi della china**, al *Procedimento*, riga 9, prima dell'ultima frase, è inserito il periodo seguente:

«Sul cromatogramma, ottenuto con la soluzione in esame *(a)*, non bisogna tener conto di una macchia corrispondente a quella posta immediatamente sopra alla macchia principale, ottenuta con la soluzione di confronto *(b)*.».

Pag. 436. «CHININA SOLFATO». Al paragrafo *IDENTIFICAZIONE*, la reazione *D)* è così modificata:

«*D)* 45 mg circa si sciolgono in 5 ml di *acido cloridrico diluito*. La soluzione dà la reazione caratteristica *(a)* dei solfati.».

Pag. 628. «DIMETICONE». Il saggio **Viscosità** è così modificato:

«**Viscosità.** Si determina la viscosità cinematica a 25 °C. Essa deve essere compresa tra il 95 per cento e il 105 per cento della viscosità nominale indicata in etichetta, nei casi in cui la viscosità nominale sia superiore a 50 $mm^2 .s^{-1}$ (50 cSt), e tra il 90 per cento e il 110 per cento della viscosità nominale indicata in etichetta, nei casi in cui la viscosità nominale sia eguale o inferiore a 50 $mm^2 .s^{-1}$ (50 cSt).».

Pag. 629. Al saggio **Sostanze volatili** è aggiunta la frase seguente:

«Il saggio si applica ai dimeticoni con viscosità nominale superiore a 50 $mm^2. s^{-1}$ (50 cSt) [1].

[1] I dimeticoni che hanno una viscosità nominale eguale o inferiore a 50 $mm^2 s^{-1}$ (50 cSt) sono adoperati solo per uso esterno.

Al saggio **Metalli pesanti**, riga 2, in luogo di: «Si aggiungono 0,2 ml di *ditizone soluzione*,», leggasi: «Si aggiunge 1,0 ml di una soluzione di *ditizone* (0,02 g/l) in *cloroformio*, preparata al momento dell'uso,».

Pag. 829. «GELATINA». Riga 2, in luogo di: «o idrolisi alcalina», leggasi: «o idrolisi alcalina parziale».

Al saggio **Soluzione S**, riga 1, in luogo di: «1,0 g si scioglie in *acqua*», leggasi: «1,0 g si scioglie in *acqua esente da anidride carbonica*».

Pag. 831. Al saggio **Perossidi** il testo è così modificato: «1,0 g si scioglie, riscaldando, in 10 ml di *acqua* e si aggiungono 2 ml di *vanadio pentossido soluzione solforica*. La soluzione non deve essere più intensamente colorata in giallo-arancione di una soluzione di confronto preparata, nelle stesse condizioni, con una miscela di 1 ml di *idrogeno perossido* (0,1 g/l di H_2O_2) e 9 ml di *acqua* (100 p.p.m. di H_2O_2).».

Pag. 833. I saggi **Perdita all'essiccamento** e **Ceneri solforiche** sono sostituiti dai seguenti:

«**Perdita all'essiccamento.** Non superiore al 15 per cento, determinata per essiccamento in stufa a 100-105 °C, su 1,000 g.

Ceneri solforiche. Non superiori al 2,0 per cento.».

Pag 1174.«OLI DI SILICONE». Al saggio **Metalli pesanti**, riga 2, in luogo di: «Si aggiungono 0,2 ml di *ditizone soluzione*,», leggasi: «Si aggiunge 1,0 ml di una soluzione (0,02 g/l) di *ditizone in cloroformio*, preparata al momento dell'uso,».

Pag. 1220. «OVULI». Alla fine della pagina e aggiunto il capoverso seguente:

«Gli ovuli devono essere preparati con un procedimento che eviti, per quanto possibile, ogni contaminazione».

È aggiunto il paragrafo *SAGGI*:

«*SAGGI*

Uniformità di contenuto. Devono soddisfare al saggio «Limite per il contenuto in principio attivo delle forme farmaceutiche a dose unica (I, pag. 415).

Uniformità di peso. Devono soddisfare al saggio per la «Uniformità di peso delle forme farmaceutiche a dose unica» (All. I, pag. 11).

Il saggio può non essere effettuato quando venga effettuato il saggio «Uniformità di contenuto» per tutti i principi attivi.

Altri saggi possono essere previsti nelle singole monografie, per casi particolari.».

Pag. 1221. «OVULI». Il saggio **Uniformità di peso** è eliminato (ved. sopra).

Pag. 1222. «CAPSULE VAGINALI». Il saggio **Uniformità di peso** è eliminato (ved. sopra).

Pag. 1223. «COMPRESSE VAGINALI». Il saggio **Uniformità di peso** è eliminato (ved. sopra).

Pag. 1339. «POLVERI PER PREPARAZIONI INIETTABILI». Il saggio **Uniformità di peso** è così modificato:

«**Uniformità di peso.** Devono soddisfare al saggio per la «Uniformità di peso delle forme farmaceutiche a dose unica» (All. I, pag. 11).».

Se al contenitore sono applicate etichette, queste si tolgono, si lava l'esterno del contenitore, si asciuga e si apre. Per pesarne il contenuto si pesa immediatamente il contenitore con la polvere, quindi lo si vuota nel modo più completo possibile picchiettando leggermente. Si lava con *acqua* e *alcool* e si secca a 100-105 °C per un'ora, o, se il materiale utilizzato è sensibile a questa temperatura, si secca ad una temperatura inferiore fino a peso costante. Si lascia raffreddare in essiccatore e si pesa. Il peso del contenuto risulta dalla differenza delle due pesate. Si ripete il procedimento con altri 19 contenitori.».

Pag. 1623. «STREPTOMICINA SOLFATO». Il saggio **Alcooli** è sostituito dal seguente:

«**Metanolo.** Non superiore allo 0,3 per cento, determinato per gascromatografia.

Soluzione del prodotto in esame (a). 1,00 g si scioglie in *acqua*, portando al volume di 25,0 ml.

Soluzione di confronto (b). 12,0 mg di *metanolo* si sciolgono in *acqua*, portando al volume di 100 ml.

Procedimento. Si effettua la cromatografia utilizzando:

a) una colonna lunga 1,5-2,0 m e del diametro interno compreso tra 2 e 4 mm, riempita di *etilvinilibenzene-divinilbenzene copolimero* (150-180 µm);

b) azoto per cromatografia, come gas di trasporto, ad un flusso costante di 30-40 ml al minuto;

c) un rivelatore a ionizzazione di fiamma.

La colonna è mantenuta ad una temperatura costante compresa tra 120 °C e 140 °C, la camera di iniezione e il rivelatore sono mantenuti ad una temperatura di almeno 50 °C più elevata di quella della colonna.

Nel cromatogramma, ottenuto con la soluzione in esame *(a)*, l'area del picco corrispondente al metanolo non deve essere superiore a quella del picco ottenuto con la soluzione di confronto (b).».

Pag. 1625. Al saggio **Titolo colorimetrico**, l'ultima frase è sostituita dalla seguente:

«La sostanza in esame e quella di riferimento devono essere, prima della prova, essiccate sotto vuoto a 60 °C per 24 ore su *anidride fosforica* e a una pressione non inferiore a 0,1 kPa (0,75 Torr).».

Pag. 1633. «SUPPOSITORI». Dopo i primi quattro capoversi è aggiunto il paragrafo *SAGGI*:

«*SAGGI*

Uniformità di contenuto. Devono soddisfare al saggio «Limite per il contenuto in principio attivo delle forme farmaceutiche a dose unica» (I, pag. 415).

Uniformità di peso. Devono soddisfare al saggio per la «Uniformità di peso delle forme farmaceutiche a dose unica» (All. I, pag. 11).

Il saggio può non essere effettuato quando venga effettuato il saggio «Uniformità di contenuto» per tutti i principi attivi.

Altri saggi possono essere previsti nelle singole monografie per casi particolari.».

Pag. 1634. «SUPPOSTE». Il saggio **Uniformità di peso** è eliminato (ved. sopra).

Pag. 1635. «CAPSULE RETTALI». Il saggio **Uniformità di peso** è eliminato (ved. sopra).

Pag. 1819. «VACCINO INATTIVATO DELL'AFTA EPIZOOTICA PER RUMINANTI». Al saggio **Attività**, righe 11-13, la frase: «Si preparano diluizioni progressive di vaccino in ragione 5 al massimo, con *soluzione tampone carbonato* usando un volume corrispondente a quello della dose indicata in etichetta.» è così modificata: «Si preparano diluizioni progressive di vaccino, a base 5 al massimo, con un idoneo tampone che non contenga adiuvante, usando un volume corrispondente a quello della dose indicata in etichetta.».

F.U. IX - I Suppl.

Pag. 248. «FATTORE VIII DI COAGULAZIONE DEL SANGUE UMANO LIOFILIZZATO». Il primo capoverso è così modificato:

«Il fattore VIII di coagulazione del sangue umano liofilizzato viene preparato per frazionamento del plasma, proveniente da più di 10 donatori sani che sulla base dell'indagine anamnestica e di esami clinici e sierologici, siano risultati esenti da agenti infettanti trasmissibili mediante trasfusione. Gli esami e i saggi da effettuare sui donatori sono stabiliti dal Ministero della Sanità e dall'Istituto Superiore di Sanità; in particolare

devono essere eseguite la ricerca dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B e la ricerca di anticorpi anti-HTLV-III/LAV. In entrambi i casi i risultati devono dimostrare l'assenza dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B e l'assenza di anticorpi anti-HTLV-III/LAV.».

L'ultimo capoverso è così modificato:

«La preparazione, ricostituita secondo le indicazioni riportate in etichetta, deve avere un'attività non inferiore a 3 U.I. per ml e a 0,1 U.I. per mg di proteine totali.».

A fondo pagina è eliminata la nota (1).

Pag. 496. «ZAFFI DI GARZA IDROFILA DI COTONE». In luogo di: «Obturamenta gossipii absorbentia ex tela Ⓔ.», leggasi: «Obturamenta gossipii absorbentia Ⓔ.».

Al paragrafo *DESCRIZIONE*, riga 4, in luogo di: «Esistono in sei tipi che variano in rapporto al numero dei fili per cm².», leggasi: «Esistono in tre tipi (ved. tabella).».

La tabella è così modificata:

Tipo (numero dei fili) per cm²	Fili in ordito per 10 cm (*)	Carico minimo di rottura (N/5 cm)	Fili in trama per 10 cm	Peso minimo per m² (g)
22 a	120 ± 3	60	100 ± 5	33,5
22 b	120 ± 3	60	100 ± 5	44,0
24 a	120 ± 3	60	120 ± 6	36,0
24 b	140 ± 5	70	100 ± 5	36,0

(*) La tolleranza deve essere elevata a ± 4 nel caso di zaffi aventi larghezza compresa tra 2,5 cm e 5 cm e ± 8 nel caso di zaffi aventi larghezza di 1,25 cm.

Pag. 500. «ZAFFI DI GARZA IDROFILA DI COTONE STERILE PER MEDICAZIONE». In luogo di: «Obturamenta gossipii absorbentia ex tela sterilia Ⓔ.», leggasi: «Obturamenta gossipii absorbentia sterilia Ⓔ.».

Pag. 501. «ZAFFI DI GARZA IDROFILA DI COTONE E VISCOSA». In luogo di: «Obturamenta gossipii et cellulosi regenerati absorbentia ex tela Ⓔ.», leggasi: «Obturamenta gossipii et cellulosi regenerati absorbentia Ⓔ.».

Al paragrafo *DESCRIZIONE*, riga 4, in luogo di: «Esistono in quattro tipi che variano in rapporto al numero dei fili per cm².», leggasi: «Esistono in tre tipi (ved. tabella).».

Pag. 502. La tabella è così modificata:

Tipo (numero dei fili) per cm²	Fili in ordito per 10 cm (*)	Carico minimo di rottura (N/5 cm)	Fili in trama per 10 cm	Peso minimo per m² (g)
22 a	120 ± 3	60	100 ± 5	33,5
22 b	120 ± 3	60	100 ± 5	44,0
24 a	120 ± 3	60	120 ± 6	36,0

(*) La tolleranza deve essere elevata a ± 4 nel caso di zaffi aventi larghezza compresa tra 2,5 cm e 5 cm e ± 8 nel caso di zaffi aventi larghezza di 1,25 cm.

Pag. 503. Al saggio **Sostanze solubili in acqua**, riga 3, in luogo di: «non deve essere superiore allo 0,7 per cento.», leggasi: «non deve essere superiore allo 0,5 per cento.».

Pag. 503. «ZAFFI DI GARZA IDROFILA DI COTONE E VISCOSA STERILI PER MEDICAZIONE». In luogo di: «Obturamenta gossipii et cellulosi regenerati absorbentia ex tela sterilia Ⓔ.», leggasi: «Obturamenta gossipii et cellulosi regenerati absorbentia sterilia Ⓔ.».

Allegato III

NUOVI CAPITOLI E MONOGRAFIE

(Capitolo aggiunto al Vol. I della F.U. IX Edizione).

DETERMINAZIONE DEGLI IDROCARBURI ALOGENATI A BASSO PESO MOLECOLARE NELL'ACQUA PER PREPARAZIONI INIETTABILI

La determinazione degli idrocarburi alogenati a basso peso molecolare si applica all'acqua destinata alla preparazione di medicamenti per uso parenterale (1).

Essa si effettua con metodo gascromatografico, con la tecnica dello spazio di testa statico, in soluzione acquosa saturata con *magnesio solfato.*

Il metodo consente la separazione, l'identificazione e la determinazione quantitativa dei composti seguenti:

1,1,1-tricloroetano
tetracloruro di carbonio
1,1,2-tricloroetilene
1,1,2,2-tetracloroetilene
cloroformio
diclorobromometano
dibromoclorometano

Apparecchiatura. Si impiega un gascromatografo fornito di:

a) un dispositivo di campionamento automatico a spazio di testa o di un dispositivo per l'iniezione manuale del campione, come ad esempio una microsiringa per gas;

b) una colonna in grado di separare i composti sopra citati in tempi non superiori a 15 minuti (2) come, ad esempio, una colonna capillare in vetro, a foro largo, lunga 60 m e del diametro interno di 0,75 mm, rivestita di una fase stazionaria liquida a polarità intermedia, dello spessore superiore a 1 µm;

c) elio per cromatografia, come gas di trasporto, addizionato, prima dell'ingresso nel rivelatore, di una miscela *argon-metano* 5 per cento (20-30 ml/min), e ad un flusso costante in modo tale che il gas percorra l'intera colonna in non meno di 4 minuti;

d) un iniettore per colonne capillari;

e) un rivelatore a cattura di elettroni con sorgente ^{63}Ni e operante a corrente costante.

---

(1) Qualora questa venga impiegata per le preparazioni di soluzioni parenterali di grande volume (diluite o concentrate).

(2) Una colonna «Vocol-Supelco» con fase stazionaria SE 54 legata su silice fusà è adatta allo scopo

La colonna è mantenuta ad una temperatura isoterma costante compresa tra 60 e 80 °C, l'iniettore è mantenuto ad una temperatura di 100 °C e il rivelatore è mantenuto ad una temperatura compresa tra 200 e 250 °C.

Procedimento.

Preparazione del campione.

Con l'acqua in esame si riempie completamente un apposito recipiente di vetro del volume di 40 ml, munito di tappo a vite e di guarnizione di silicone teflonata nella parte a contatto con l'acqua. Il campione così preparato si conserva al riparo dalla luce a 4 °C e deve essere utilizzato entro quindici giorni.

Per ogni replicazione, 1,25 ml del campione si trasferiscono in un recipiente da 5 ml, contenente 1,75 g di *magnesio solfato.* I recipienti si chiudono immediatamente con tappo a vite forato e con guarnizione di silicone teflonata. Si agitano manualmente per 1-2 minuti e si pongono in bagno termostatato, mantenuto alla temperatura di 30 ± 1 °C, lasciandoveli per almeno un'ora prima di prelevare la porzione di fase gassosa da analizzare.

Campioni di riferimento. Si prepara una soluzione madre contenente i sette composti alogenati citati, in concentrazioni comprese tra 0,1 e 1 mg/ml, a seconda della loro risposta specifica, mediante pesate e dissoluzione in volume noto di *etanolo.* Una porzione di tale soluzione viene ulteriormente diluita in *etanolo* ed infine volumi opportuni, dell'ordine di microlitri, di quest'ultima soluzione, vengono addizionati ad *acqua* distillata esente da composti alogenati volatili (1), in recipienti dello stesso tipo di quelli usati per la preparazione del campione. Si allestiscono alcuni di questi campioni di riferimento e alcune prove in bianco, costituite da *acqua* distillata esente da composti alogenati volatili (1).

Si iniettano nella colonna almeno 20 µl dello spazio di testa dei campioni. Si registra il cromatogramma e, per l'identificazione, si confrontano i tempi di ritenzione misurati con quelli ottenuti con i campioni di riferimento a composizione nota, analizzati nelle medesime condizioni (2).

---

(1) Si utilizza *acqua* distillata ulteriormente depurata mediante filtrazione su colonna di vetro lunga 30 cm e del diametro interno di 20-30 mm, riempita di carbone granulare attivo. Conservare in recipienti con rubinetto e valvola per l'aria, munita di filtro a carbone granulare attivo.

(2) Indicativamente i composti alogenati eluiscono nell'ordine seguente con i tempi di ritenzione (min), relativi all'aria, riportati: cloroformio (1,47), 1,1,1-tricloroetano (1,55), tetracloruro di carbonio (1,62), 1,1,2-tricloroetilene (1,84), diclorobromometano (2,00), 1,1,2,2-tetracloroetilene (2,90), dibromoclorometano (3,15).

Si misurano i tempi di ritenzione assoluti, o relativi all'aria, dei componenti presenti.

Calcolo ed espressione dei risultati. Le aree o le altezze dei picchi identificati, si confrontano con quelle corrispondenti dei campioni di riferimento a composizione nota. La linearità della risposta viene controllata mediante i campioni di riferimento acquosi, contenenti quantità scalari di composti alogenati volatili.

Nelle condizioni riportate si possono ottenere linearità (coefficiente di regressione 0,99, intercetta di y non significativamente diversa da zero) con concentrazione di cloroformio, 1,1,2-tricloroetilene e di dibromoclorometano fino a 20-30 p.p.b., di 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2,2-tetracloroetilene e di diclorobromometano fino a 10-15 p.p.b. e di tetracloruro di carbonio fino a 4 p.p.b.

In condizione di corretta esecuzione della prova la sensibilità del metodo è di 1 p.p.b. per ciascuno dei sette composti.

(Monografie aggiunte al Vol. II della F.U. IX Edizione).

GLICERIDI POLIGLICOLISATI INSATURI

I gliceridi poliglicolisati insaturi sono miscele definite di monoesteri, diesteri e triesteri del glicerolo e di monoesteri e diesteri di *polietilenglicoli,* ottenute per alcolisi parziale di oli vegetali non idrogenati con polietilenglicole, (Mr = 200 - 600). Ciascuno di essi è caratterizzato da una viscosità, un indice di ossidrile, un indice di iodio, un indice di saponificazione e una composizione definita in acidi grassi. Il contenuto in glicerolo libero deve essere inferiore al 3 per cento.

CARATTERI

Liquidi oleosi, di colore ambrato; con odore e sapore oleico.

Solubilità. Praticamente insolubili, ma dispersibili in *acqua,* molto solubili in *diclorometano.*

IDENTIFICAZIONE

A) Si effettua una cromatografia su strato sottile, utilizzando una lastra ricoperta di uno strato di *gel di silice G.*

Soluzione del prodotto in esame (a). 1,0 g si scioglie in *cloroformio,* portando al volume di 20 ml.

Procedimento. Si depositano, separatamente sulla lastra, 10 µl della soluzione *(a).* Si effettua la cromatografia con una fase mobile formata da una miscela di 30 v. di *esano* e 70 v. di *etere,* per un percorso di 15 cm. Si asciuga la lastra all'aria, si spruzza con una soluzione di *rodamina B* (0,1 g/l) in *alcool* e si esamina a luce U.V. di 365 nm. Il cromatogramma ottenuto presenta una macchia corrispondente ai trigliceridi con un Rf di circa 0,9, una macchia corrispondente ai monogliceridi con un Rf di circa 0,1, una macchia corrispondente ai digliceridi-1,3 con un Rf di circa 0,7 ed una macchia corrispondente agli esteri del polietilenglicole con un Rf di circa 0.

B) Si effettua una cromatografia su strato sottile, utilizzando una lastra ricoperta di uno strato di *gel di silice G.*

Soluzione del prodotto in esame (a). 2 g si riscaldano a ricadere per 45 minuti con 30 ml di *potassio idrossido soluzione alcoolica.* Si aggiungono 35 ml di *acido cloridrico 0,5 N,* si agita e la soluzione si pone a 5 °C per 2 ore. Si filtra per filtro a setto poroso (2), il filtrato si satura con *sodio cloruro* e poi si agita con 10 ml di *etile acetato.* La fase organica si raccoglie e si secca su *sodio solfato anidro.*

Soluzione di confronto (b). 1,0 g di *polietilenglicole 300* si scioglie in *etile acetato,* portando al volume di 20 ml.

Procedimento. Si depositano, separatamente sulla lastra, 10 µl di ciascuna soluzione *(a)* e *(b).* Si effettua la cromatografia con una fase mobile formata da una miscela di 15 v. di *ammoniaca* e 85 v. di *acetone,* per un percorso di 10 cm. Si asciuga la lastra all'aria e si spruzza con *potassio iodobismutato soluzione.* Il cromatogramma, ottenuto con la soluzione in esame *(a),* presenta una macchia arancione con Rf inferiore o eguale a quello della macchia principale ottenuta con la soluzione di confronto *(b).*

SAGGI

Densità relativa. 0,935 - 0,960.

Indice di rifrazione. 1,465 - 1,475.

Viscosità. Tra 20 mPa.s (20 cP) e 50 mPa.s (50 cP) (± 5 dal valore nominale), determinata a 40 ± 0,5 °C, col metodo del viscosimetro a capillare.

Indice di acidità (I, pag. 167). Non superiore a 2.

Indice di ossidrile (procedimento A, I, pag. 170). Tra 45 e 90 (± 10 dal valore nominale), determinato su 1 g.

Indice di iodio (I, pag. 169). Tra 65 e 120 (± 5 dal valore nominale).

Indice di perossidi (I, pag. 172). Non superiore a 12,5, determinato su 2 g.

Indice di saponificazione (I, pag. 173). Tra 120 e 175 (± 7 dal valore nominale).

Impurezze a reazione alcalina. In una provetta si pone una miscela costituita da 10 ml di *acetone*, distillato di recente, 0,3 ml di *acqua* e 0,05 ml di una soluzione di *azzurro bromofenolo* (0,4 g/l) in *alcool*, neutralizzata, se necessario, *con acido cloridrico 0,01 N* o *sodio idrossido 0,01 N* e si aggiungono 5,0 g di sostanza in esame. Si agita e si lascia a riposo. Per il viraggio al giallo dello strato superiore non si deve impiegare più di 1,0 ml di *acido cloridrico 0,01 N*.

Glicerolo libero. 1,200 g si sciolgono in 25 ml di *cloroformio*. Si scalda, se necessario, e dopo raffreddamento si aggiungono 100 ml di *acqua*. Si agita, si aggiungono 25 ml di una soluzione di *acido periodico* (6 g/l), si agita e si lascia a riposo per 30 minuti. Si aggiungono 40 ml di *potassio ioduro e sodio bicarbonato soluzione*, si lascia a riposo per 1 minuto e si titola con *anidride arseniosa 0,05 N* in presenza di 1 ml di *amido soluzione*. Si effettua una prova in bianco.

Composizione in acidi grassi. Si effettua la «Ricerca degli oli estranei negli oli» (metodo A per gascromatografia) (I, pag. 156). La quantità totale di acidi grassi contenuta nei gliceridi poliglicolisati insaturi è costituita da:

- Acido palmitico (C_{16}): 4-20 per cento;
- Acido stearico (C_{18}): 1-6 per cento;
- Acido oleico (C_{18}): 24-80 per cento (± 5 dal valore nominale);
- Acido linoleico (C_{18}): 12-62 per cento (± 5 dal valore nominale);
- Acido linolenico (C_{18}): non superiore a 3 per cento;
- Acido arachidico (C_{20}): non superiore a 3 per cento;
- Acido gadoleico (C_{20}): non superiore a 3 per cento.

Ossido di etilene. Non superiore a 2 p.p.m. determinato come descritto al capitolo «Determinazione dell'ossido di etilene residuo nei prodotti e materiali» (metodo gascromatografico - metodo 1) (All. IV, pag. 31).

Acqua. Determinata col semimicrometodo (I, pag. 181), su 1,00 g, non deve essere superiore allo 0,5 per cento.

Ceneri solforiche. Non superiori allo 0,1 per cento, determinate nel modo seguente. 5,0 g si pongono in un crogiolo di platino o di silice precedentemente tarato dopo calcinazione; si scalda con attenzione e si pone sulla sostanza uno stoppino formato da un trefolo di carta da filtro senza ceneri e lo si infiamma. Allorquando la sostanza inizia a bruciare si arresta il riscaldamento. Dopo che tutta la sostanza è completamente bruciata, si umetta il residuo con 0,5 ml di *acido solforico*. Si scalda lentamente fino ad evaporazione di tutto l'acido e si incenerisce fino al rosso scuro a circa 600 °C. Si continua l'incenerimento fino a che le particelle nere siano sparite. Si lascia raffreddare in essiccatore e si pesa.

CONSERVAZIONE

In recipienti ben chiusi e ben riempiti, al riparo dalla luce.

GLICERIDI POLIGLICOLISATI SATURI

I gliceridi poliglicolisati saturi sono miscele definite di monoesteri, diesteri e triesteri del glicerolo e di monoesteri e diesteri di *polietilenglicoli*, ottenute sia per alcolisi parziale di oli vegetali idrogenati con polietilenglicole (Mr = 200 - 2000), sia per esterificazione di acidi grassi saturi con polietilenglicole,(Mr = 200 - 2000) e *glicerolo*. Ciascuno di essi è caratterizzato da un punto di gocciolamento, un indice di saponificazione e una composizione definita in acidi grassi. Il contenuto in glicerolo libero deve essere inferiore al 3 per cento.

CARATTERI

Solidi pastosi o cerosi, quasi bianchi; praticamente inodori.

Solubilità. Dispersibili in *acqua* calda, molto solubili in *diclorometano*.

IDENTIFICAZIONE

A) Come descritto alla monografia precedente.

B) Come descritto alla monografia precedente.

SAGGI

Punto di gocciolamento (I, pag. 69). Tra 30 °C e 55 °C (± 2,5 °C dal valore nominale). Una capsula metallica si riempie con il prodotto precedentemente fuso in stufa a 100 ± 2 °C per 1 ora e si lascia a riposo per 5 ore ad una temperatura di circa 5 °C.

Indice di acidità (I, pag. 167). Non superiore a 2.

Indice di ossidrile (procedimento A, I, pag. 170). Non superiore a 120 (± 10 dal valore nominale), determinato su 1 g.

Indice di iodio (I, pag. 169). Non superiore a 2.

Indice di perossidi (I, pag. 172). Non superiore a 6, determinato su 2 g.

Indice di saponificazione (I, pag. 173). Tra 60 e 220 (± 7 dal valore nominale).

Impurezze a reazione alcalina. 5,0 g si pongono in una provetta e si scaldano fino a fusione completa. Si aggiunge, con precauzione, una miscela formata da 10 ml di *acetone*, distillato di recente, 0,3 ml di *acqua* e 0,05 ml di una soluzione di *azzurro bromofenolo* (0,4 g/l) in *alcool*, neutralizzata, se necessario, con *acido cloridrico 0.01 N* o *sodio idrossido 0,01 N*. Si agita e si lascia a riposo. Per il viraggio al giallo dello strato superiore non si deve impiegare più di 1,0 ml di *acido cloridrico 0,01 N*.

Glicerolo libero. Come descritto alla monografia precedente.

Composizione in acidi grassi. Si effettua la «Ricerca degli oli estranei negli oli» (metodo A per gascromatografia) (I, pag. 156). La quantità di acidi grassi contenuta nei gliceridi poliglicolisati saturi è costituita da:

- Acido caprilico (C_8): inferiore a 15 per cento (± 3 dal valore nominale);

- Acido caprico (C_{10}): inferiore a 15 per cento (± 3 dal valore nominale);

- Acido laurico (C_{12}): non superiore a 50 per cento (± 5 dal valore nominale);

- Acido miristico (C_{14}): non superiore a 25 per cento (± 5 dal valore nominale);

- Acido palmitico (C_{16}): non superiore a 55 per cento (± 5 dal valore nominale);

- Acido stearico (C_{18}): non superiore a 97 per cento (± 5 dal valore nominale).

Ossido di etilene. Non superiore a 2 p.p.m., determinato come descritto al capitolo «Determinazione dell'ossido di etilene residuo nei prodotti e materiali» (metodo gascromatografico - metodo 1) (All. IV, pag. 31).

Acqua. Determinata col semimicrometodo (I, pag. 181), su 1,00 g, non deve essere superiore allo 0,5 per cento.

Ceneri solforiche. Non superiori allo 0,1 per cento, determinate come descritto alla monografia precedente.

CONSERVAZIONE

Al riparo dalla luce e dal calore.

IOPAMIDOLO

IOPAMIDOLUM

(*S*)-*N*,*N'*-bis[2-idrossi-1-(idrossimetil)etil]-5-[(2-idrossi-1-ossipropil)amino]-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarbossamide

$C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$ Mr = 777,1

Titolo. Deve contenere non meno del 98,0 per cento e non più dell'equivalente del 101,0 per cento di iopamidolo ($C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$), calcolato sulla sostanza essiccata.

CARATTERI

Polvere bianca o quasi bianca; inodore o quasi inodore.

Solubilità. Molto solubile in *acqua*, molto poco solubile in *metanolo*, praticamente insolubile in *alcool* e in *cloroformio*.

IDENTIFICAZIONE

La reazione di identificazione B) può non essere effettuata, quando vengono effettuate le reazioni di identificazione A), C), e D). Le reazioni di identificazione A) e D) possono non essere effettuate, quando vengono effettuate le reazioni di identificazione B) e C).

A) 0,5 g si scaldano in una capsula: si sviluppano vapori rosso-violacei di iodio.

B) Lo spettro di assorbimento infrarosso, paragonato a quello dello *iopamidolo di riferimento* mostra massimi di assorbimento alle stesse lunghezze d'onda e di eguali intensità relative.

C) Il cromatogramma ottenuto con la soluzione in esame *(b)*, come descritto al saggio «Sostanze analoghe», esaminato a luce U.V. di 254 nm, mostra una macchia principale simile, per posizione, fluorescenza e dimensioni, alla macchia principale del cromatogramma ottenuto con la soluzione di confronto *(c)*.

D) 20 mg si sciolgono in *soluzione tampone pH 9,0 (2)* (borato), portando al volume di 100 ml e 10 ml della soluzione ottenuta si diluiscono a 100 ml con la stessa soluzione tampone. La soluzione ottenuta, esaminata allo spettrofotometro tra 220 nm e 350 nm, presenta un solo massimo di assorbimento a 242 nm. Il valore di A (1%, 1 cm), al massimo di assorbimento, è di 380 circa.

SAGGI

Acidità e alcalinità. 10 g si sciolgono in 100 ml di *acqua esente da anidride carbonica*, riscaldando sino a completa soluzione,se necessario, poi si raffredda. Si effettua una titolazione potenziometrica con *acido cloridrico 0,01 N* o con *sodio idrossido 0,01 N* per portare la soluzione a pH 7. Non si devono impiegare più di 0,75 ml di *acido cloridrico 0,01 N* o 1,37 ml di *sodio idrossido 0,01 N*.

Potere rotatorio specifico. Tra -4,6° e -5,2°, riferito alla sostanza essiccata e determinato sulla soluzione ottenuta sciogliendo 20 g in *acqua*, riscaldando sino a completa soluzione, raffreddando e portando al volume di 50 ml. La lettura va effettuata alla lunghezza d'onda di 436 nm e alla temperatura di 20 °C.

Sostanze analoghe. Si effettua una cromatografia su strato sottile, utilizzando una lastra ricoperta di uno strato di *gel di silice* GF_{254}.

Soluzione del prodotto in esame (a). 1 g si scioglie in 1 ml di *acqua*, riscaldando, se necessario; si raffredda e si porta al volume di 10 ml con *metanolo*.

Soluzione del prodotto in esame (b). 1 ml della soluzione in esame *(a)* si diluisce a 200 ml con *metanolo*.

Soluzione di confronto (c). 5 mg di *iopamidolo di riferimento* si sciolgono in 1 ml di *acqua*, portando al volume di 10 ml con *metanolo*.

Procedimento. Si depositano, separatamente sulla lastra, 10 µl di ciascuna soluzione *(a)*, *(b)* e *(c)*. Si effettua la cromatografia con una fase mobile formata da una miscela di 60 v. di *cloroformio*, 30 v. di *metanolo* e 10 v. di *ammoniaca*, per un percorso di 15 cm circa. Si asciuga la lastra all'aria e si esamina a luce U.V. di 254 nm. Se sul cromatogramma, ottenuto con la soluzione in esame *(a)*, compaiono altre macchie oltre alla principale, nessuna di esse deve essere più intensa della macchia ottenuta con la soluzione di confronto *(c)*.

Amine aromatiche libere. 0,5 g, esattamente pesati, si sciolgono in 20 ml di *acqua*, in un pallone tarato da 25 ml, riscaldando, se necessario, fino a soluzione completa (soluzione *(a)*). In un secondo pallone tarato da 25 ml si pongono 16 ml di *acqua* e 4 ml di una soluzione (0,0625 g/l) di *N,N'-bis-(1,3-diidrossi-2-propil)-5-amino-2,4,6-triiodoisoftalamide di riferimento* (soluzione *(b)*). I due palloni si pongono in un bagno di ghiaccio per 5 minuti, al riparo dalla luce. A ciascuna soluzione si aggiungono, rispettivamente, ad intervalli di 5 minuti e agitando dopo ciascuna aggiunta, 1 ml di *acido cloridrico*, 1 ml di *sodio nitrito soluzione diluita*, 1 ml di *ammonio solfamato soluzione concentrata* e 1 ml di *N-(1-naftil)etilendiamina bicloridrato soluzione diluita*.

I palloni tarati si pongono poi in un bagno di acqua a 25 °C per 10 minuti e le due soluzioni si portano a volume con *acqua*, lasciandole a riposo per 5 minuti. Si misura l'assorbanza delle due soluzioni, al massimo di assorbimento di 500 nm, utilizzando come bianco una soluzione contenente gli stessi reattivi ma sostituendo i 4 ml di soluzione (0,0625 g/l) di *N,N'-bis-(1,3 - diidrossi - 2 - propil)-5-amino-2,4,6-triiodoisoftalamide di riferimento* con 4 ml di *acqua*.

L'assorbanza della soluzione *(a)* non deve essere superiore a quella della soluzione *(b)* (0,05%).

Iodio libero. 2,0 g si pongono in un tubo da centrifuga provvisto di tappo e si sciolgono in 25 ml di *acqua*, riscaldando se necessario. Dopo raffreddamento si aggiungono 5 ml di *toluene* e 5 ml di *acido solforico 2 N*. Si agita e si centrifuga. La fase toluenica non deve colorarsi in rosso.

Ioduri. 5,0 g si sciolgono in 25 ml di *acqua*, riscaldando se necessario. Dopo raffreddamento si aggiusta il pH tra 4,5 e 5,5 con piccole aggiunte di *acido acetico glaciale*. Si aggiungono 15 mg circa di *sodio cloruro*, si titola con *argento nitrato 0,001 N* e si determina il punto di equivalenza al potenziometro, utilizzando un elettrodo di argento come elettrodo di misura e un elettrodo al calomelano come elettrodo di confronto.

Non si devono impiegare più di 1,2 ml di *argento nitrato 0,001 N* (30 p.p.m.).

Metalli pesanti. 1,0 g deve soddisfare al «Saggio limite C per i metalli pesanti» (10 p.p.m.). Come soluzione campione si impiega 1,0 ml di *soluzione di piombo (Pb) a 10 p.p.m.*.

Ceneri solforiche. Non superiori allo 0,1 per cento, determinate su 1,0 g.

Perdita all'essiccamento. Non superiore allo 0,5 per cento, determinata per essiccamento in stufa a 100-105 °C su 1,00 g.

DETERMINAZIONE QUANTITATIVA

Si effettua una cromatografia liquida, (I, pag. 94).

Soluzione del prodotto in esame (a). 200 mg circa, esattamente pesati, si sciolgono in *acqua*, in un pallone tarato da 1000 ml, portando a volume.

Soluzione di confronto (b). 200 mg circa, esattamente pesati, di *iopamidolo di riferimento* si sciolgono in *acqua*, in un pallone tarato da 1000 ml, portando a volume.

Procedimento. Si effettua la cromatografia utilizzando:

a) una colonna lunga 25 cm e del diametro interno di 4 mm, riempita con un gel di silice legato chimicamente con un idrocarburo (C_{18}), stabile all'idrolisi (dimensioni delle particelle 5 µm).

b) una miscela di 5 v. di *metanolo* e 95 v. di *acqua* come fase mobile, ad un flusso di 1,2 ml per minuto;

c) un rivelatore a spettrofotometria nell'U.V. alla lunghezza d'onda di 240 nm;

d) un registratore ed un integratore.

La colonna è mantenuta alla temperatura di 35 °C.

Si iniettano 20 µl della soluzione *(a)* e si sviluppa il cromatogramma. Si ripete l'iniezione e si mediano le aree del picco di interesse. Si iniettano successivamente 20 µl della soluzione *(b)* e si sviluppa il cromatogramma. Si ripete l'iniezione e si mediano le aree del picco dello *iopamidolo di riferimento*. Si determina il contenuto in iopamidolo, ($C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$) per confronto con quello dichiarato nello *iopamidolo di riferimento*.

CONSERVAZIONE

In recipienti ben chiusi, al riparo dalla luce.

PANCURONIO BROMURO

PANCURONIUM BROMIDUM

Bromuro di 1,1'-(3α,17ß diacetossi-5α-androstan-2ß,16ß-ilene) bis (1-metilpiperidinio)

$C_{35}H_{60}Br_2N_2O_4$ Mr= 733

Titolo. Deve contenere non meno del 98,0 per cento e non più dell'equivalente del 102,0 per cento di pancuronio bromuro ($C_{35}H_{60}Br_2N_2O_4$), calcolato sulla sostanza anidra.

CARATTERI

Polvere cristallina bianca o quasi bianca; igroscopica.

Solubilità. Solubilissimo in *acqua*, molto solubile in *alcool* e in *cloroformio*, praticamente insolubile in *etere*.

IDENTIFICAZIONE

A) Lo spettro di assorbimento infrarosso, paragonato a quello del *pancuronio bromuro di riferimento*, mostra massimi di assorbimento alle stesse lunghezze d'onda e di eguali intensità relative.

B) Il cromatogramma, ottenuto con la soluzione in esame *(a)*, come descritto al saggio «Sostanze analoghe», mostra una macchia principale simile, per posizione, colorazione e dimensioni, alla macchia principale del cromatogramma ottenuto con la soluzione di confronto *(b)*.

C) Dà la reazione caratteristica *(a)* dei bromuri.

SAGGI

Aspetto della soluzione. 50 mg si sciolgono in *acqua*, portando al volume di 25 ml. La soluzione deve essere limpida (I, pag. 33) e incolore (procedimento 1, I, pag. 34).

Potere rotatorio specifico. Tra + 38° e + 42°, riferito alla sostanza anidra e determinato sulla soluzione ottenuta sciogliendo 0,600 g in *acqua* e portando al volume di 20,0 ml.

Sostanze analoghe. Si effettua una cromatografia su strato sottile, utilizzando una lastra ricoperta di uno strato di *gel di silice G.*

Soluzione del prodotto in esame (a). 50 mg si sciolgono in 5 ml di *cloroformio.*

Soluzione di confronto (b). 50 mg di *pancuronio bromuro di riferimento* si sciolgono in 5 ml di *cloroformio.*

Soluzione di confronto (c). 100 µl di soluzione in esame *(a)* si diluiscono a 10 ml con *cloroformio.*

Soluzione di confronto (d). 5 mg di *dacuronio bromuro di riferimento* si sciolgono in 25 ml di *cloroformio.*

Soluzione di confronto (e). 10 mg di *pancuronio bromuro di riferimento* si sciolgono in 1 ml di soluzione di confronto *(d).*

Procedimento. Si depositano, separatamente sulla lastra, 2 µl di ciascuna soluzione *(a), (b), (c), (d)* ed *(e)*. Si effettua la cromatografia, in una vasca insatura, con una miscela di 5 v. di soluzione (200 g/l) di *sodio ioduro,* 10 v. di *acetonitrile* e 85 v. di *2-propanolo,* per un percorso di 12 cm. Si asciuga la lastra in corrente d'aria fredda e si spruzza con una soluzione di *sodio nitrito* (10 g/l) in *metanolo.* Dopo 2 minuti si spruzza la lastra con *reattivo iodobismutico.* Si asciuga la lastra all'aria e si esamina alla luce del giorno. Se sul cromatogramma, ottenuto con la soluzione in esame *(a)*, compare una macchia corrispondente al bromuro di dacuronio, essa non deve essere più intensa della macchia principale ottenuta con la soluzione di confronto *(d).* Se sul cromatogramma, ottenuto con la soluzione in esame *(a)* compaiono altre macchie oltre alla principale e a quella dovuta al bromuro di dacuronio, nessuna di esse deve essere più intensa della macchia ottenuta con la soluzione di confronto *(c).* Il saggio è valido solo se il cromatogramma, ottenuto con la soluzione di confronto *(e)*, presenta due macchie nettamente separate; il valore Rf del *dacuronio bromuro di riferimento,* relativo a quello del *pancuronio bromuro di riferimento* deve essere almeno eguale a 1,2. La macchia ottenuta con la soluzione di confronto *(c)*, deve essere visibile chiaramente.

Acqua. Determinata col semimicrometodo (I, pag. 181), su 0,300 g, non deve essere superiore all'8,0 per cento.

Ceneri solforiche. Non superiori allo 0,1 per cento, determinate su 1,00 g.

DETERMINAZIONE QUANTITATIVA

0,200 g circa, esattamente pesati, si sciolgono in 50 ml di *anidride acetica,* riscaldando se necessario. Si titola con *acido perclorico 0,1 N,* determinando il punto di equivalenza al potenziometro.

1 ml di *acido perclorico 0,1 N* corrisponde a 36,63 mg di pancuronio bromuro ($C_{35}H_{60}Br_2N_2O_4$).

CONSERVAZIONE

In recipienti ben chiusi, al riparo dalla luce.

ALLEGATO IV

ULTERIORI MODIFICHE E CORREZIONI AI TESTI DEL I VOLUME, DEL II VOLUME E DEL I SUPPLEMENTO DELLA IX EDIZIONE DELLA «FARMACOPEA UFFICIALE»

Pag. 332. «CURARI E SOSTANZE CURARIZZANTI - Saggio biologico». Il capitolo è eliminato.

Pag. 432. «SOLUZIONI PERFUSIONALI - PER DIALISI - ANTICOAGULANTI (Soluzioni parenterali di grande volume) - Avvertenze generali». Dopo il primo capoverso è aggiunto quanto segue:

«Per la valutazione della eventuale contaminazione dovuta a composti organo-alogenati, si esegue la «Determinazione degli idrocarburi alogenati a basso peso molecolare nell'acqua per preparazioni iniettabili (All. III, pag. 21). Per tali composti è ammesso un limite totale di contaminazione, per litro di soluzione, di non più di 30 µg (30 p.p.b.).».

Dopo il settimo capoverso è aggiunto quanto segue:

«Per le «Soluzioni per emofiltrazione» e per le «Soluzioni per dialisi peritoneale» del Formulario Nazionale (F.N.), il «Saggio per la ricerca delle endotossine batteriche» (I, pag. 310 e I Suppl., pag. 46), opportunamente convalidato, sostituisce il «Saggio per la verifica dell'assenza di pirogeni», con il limite di riferimento di 0,125 U.E./ml per le soluzioni per emofiltrazione e di 0,50 U.E./ml per le soluzioni per dialisi peritoneale.

Per le «Soluzioni per emodialisi», qualora sia richiesta l'assenza di pirogeni, il «Saggio per la ricerca delle endotossine batteriche» (I, pag. 310 e I Suppl., pag. 46), purchè opportunamente convalidato, può sostituire il «Saggio per la verifica dell'assenza di pirogeni», con il limite di riferimento di 0,5 U.E./ml.

Per le altre soluzioni perfusionali il «Saggio per la ricerca delle endotossine batteriche (I, pag. 310 e I Suppl., pag. 46), purchè opportunamente convalidato, può sostituire il «Saggio per la verifica dell'assenza di pirogeni», con il limite di riferimento, se non altrimenti indicato nelle singole monografie, di 0,25 U.E./ml».

Pag. 436. «DETERMINAZIONE DELLA RESISTENZA IDROLITICA DEL VETRO PER CONTENITORI DA DESTINARE A PREPARAZIONI INIETTABILI®». Le righe 10-16 sono così modificate: «I contenitori costituiti da vetro dei tipi I o II si utilizzano per le diverse preparazioni iniettabili liquide acquose. La scelta di essi dipende dalle proprietà chimico-fisiche del contenuto; quelli del tipo I sono impiegati per le soluzioni non tamponate e per le soluzioni alcaline; quelli del tipo II solo per le preparazioni iniettabili con pH inferiore a 7; quelli del tipo III per le preparazioni liquide che non contengono acqua o per le preparazioni in polvere.».

Pag. 507. «DETERMINAZIONE DELL'OSSIDO DI ETILENE RESIDUO NEI PRODOTTI E MATERIALI», il paragrafo: B) *METODO GASCROMATOGRAFICO* è sostituito dal seguente:

«B) *METODO GASCROMATOGRAFICO*

L'ossido di etilene residuo in prodotti e in oggetti per uso biomedico sterilizzati con tale gas viene determinato mediante gascromatografia, con la tecnica dello spazio di testa, previa dissoluzione o sospensione del campione in esame.

METODO 1)

Apparecchiatura. Si impiega un gascromatografo fornito di:

a) un dispositivo di campionamento automatico a spazio di testa o di un dispositivo per l'iniezione manuale del campione, come ad esempio una microsiringa per gas;

b) una colonna lunga 4 m e del diametro interno di 2 mm, riempita di *terra d'infusori per gascromatografia*, impregnata con il 5 per cento in peso di *polietilenglicole 20.000*;

c) azoto per cromatografia, come gas di trasporto, ad un flusso di 28 ml/min;

d) un rivelatore a ionizzazione di fiamma o altro rivelatore idoneo.

La colonna è mantenuta alla temperatura di 80 °C, la camera di iniezione è mantenuta alla temperatura di 120 °C.

Procedimento. *L'ossido di etilene è una sostanza pericolosa, gassosa a temperatura ambiente; la preparazione di soluzioni deve essere effettuata adottando tutte le precauzioni del caso.*

Soluzioni campione di ossido di etilene.

Soluzione concentrata di ossido di etilene. 0,5 g di ossido di etilene gassoso si fanno gorgogliare in 100 ml di *acqua* e si determina la quantità assorbita di ossido di etilene ($_{POET}$) pesando prima e dopo l'assorbimento. Si porta al volume di 200,0 ml. La soluzione così preparata si conserva al riparo dalla luce a 4 °C e deve essere utilizzata entro 14 giorni.

Soluzione diluita di ossido di etilene (100 mg/l). 2,0 ml di *soluzione concentrata di ossido di etilene* si diluiscono a 50,0 ml. *Preparare la soluzione immediatamente prima dell'uso.*

Soluzione diluita di ossido di etilene (1 mg/l). 1,0 ml di *soluzione diluita di ossido di etilene (100 mg/l)* si diluisce a 100,0 ml. *Preparare la soluzione immediatamente prima dell'uso.*

Soluzione del prodotto in esame (a). 1,00 g (A) si pone in un recipiente da 20 ml circa, si aggiunge 1,00 ml di *acqua* e si chiude con una membrana di gomma butilica sigillata con una capsula in alluminio. Si lascia a riposo per 1 ora a 80 °C.

Soluzione di confronto (b). 1,00 g (B) si pone in un recipiente da 20 ml circa, si aggiunge 1,00 ml di *soluzione diluita di ossido di etilene (1 mg/l)* e si chiude come sopra descritto per la soluzione in esame *(a)*.

Soluzione di confronto (c). 1 ml di *soluzione diluita di ossido di etilene (1 mg/l)* si introduce in una fiala con 0,1 µl di una soluzione (10 mg/l) di *acetaldeide*

Le fiale contenenti le soluzioni di confronto e in esame si tengono al caldo. Si iniettano, separatamente nella colonna, 0,50 ml dello spazio di testa della soluzione in esame *(a)* e della soluzione di confronto *(b)* con una siringa a tenuta di gas.

Calcolo ed espressione dei risultati. La concentrazione di ossido di etilene (OET) nel prodotto in esame, espressa in mg/kg, si calcola con la formula seguente:

$$OET\ (mg/kg) = \frac{S_A \times P_{OET}}{0,5 \cdot (S_B \cdot A) - (S_A \cdot B)} \times 1000$$

dove:

S_A = area del picco corrispondente all'ossido di etilene nel cromatogramma ottenuto con soluzione in esame *(a)*;

S_B = area del picco corrispondente all'ossido di etilene nel cromatogramma ottenuto con la soluzione di confronto *(b)*;

P_{OET} = peso di ossido di etilene assorbito per kg.

Il saggio è valido solo se la risoluzione tra i picchi corrispondenti all'acetaldeide e all'ossido di etilene, nel cromatogramma ottenuto con la soluzione di confronto *(c)*, è inferiore ad 1,9.

METODO 2)

Apparecchiatura. Si impiega un gascromatografo fornito di:

a) un dispositivo di campionamento automatico a spazio di testa o di un dispositivo per l'iniezione manuale del campione;

b) una colonna in grado di separare il picco dell'aria e dell'ossido di etilene come, ad esempio, una colonna in acciaio inossidabile lunga 2 m e del diametro interno di 1/8"», riempita con FFPA (fase di acidi grassi liberi) al 24 per cento su *terra di infusori per gascromatografia* (100-110 mesh);

c) un rivelatore a ionizzazione di fiamma o altro rivelatore idoneo.

Procedimento. *L'ossido di etilene è una sostanza pericolosa, gassosa a temperatura ambiente; la preparazione di soluzioni deve essere effettuata adottando tutte le precauzioni del caso.*

Soluzione di confronto concentrata (a). Si pesa, con l'approssimazione di 0,1 mg, un adatto contenitore di vetro contenente un volume preciso di *N,N-dimetilacetamide* (ad es. 25 ml), al quale si aggiunge una certa quantità di ossido di etilene facendolo gorgogliare nel solvente, impiegando un dispositivo che ne eviti la perdita. Si pesa di nuovo con l'approssimazione di 0,1 mg (circa 2 g/l).

Soluzione di confronto diluita (b). Si preleva una quantità precisa di soluzione di confronto *(a)* e si diluisce, ad un volume noto, con *N,N-dimetilacetamide*. La concentrazione della soluzione, così ottenuta, è espressa in mg/l (50 mg/l circa).

Curva di taratura. Si prepara una serie di almeno 7 contenitori per il campione (fiale o matracci), provvisti di diaframma di gomma butilica rivestiti di teflon, contenenti ciascuno un volume di *N,N-dimetilacetamide* tale che, tenuto conto della successiva aggiunta della soluzione di confronto diluita *(b)*, si abbia un volume totale di 10 ml di *N,N-dimetilacetamide*. In ogni fiala si aggiungono opportuni volumi di soluzione di confronto *(b)*, in modo tale che le concentrazioni finali di ossido di etilene siano approssimativamente uguali a 0,05, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 2 mg/l; si sigillano le fiale e si procede come descritto più avanti. Si traccia quindi la curva di taratura, riportando in ordinate le aree (o le altezze) dei picchi e in ascisse le concentrazioni di ossido di etilene.

Soluzione in esame (c). L'oggetto in esame, accuratamente pesato, completo di tutte le sue parti e previamente ridotto in piccoli pezzi, viene posto in una beuta contenente 100 ml di *N,N-dimetilacetamide* (qualora il campione risulti di peso inferiore a 30 g, si prenderà un numero di campioni sufficiente a raggiungere tale peso; nel caso in cui il campione pesi più di 100 g, esso verrà posto in una quantità di solvente tale da mantenere il rapporto tra il campione e il solvente di 1:1; se il peso del campione è tale da richiedere un volume eccessivo di solvente, per poter mantenere questo rapporto si prenderà in esame solo una parte rappresentativa del campione). Si chiude rapidamente la beuta e si agita in modo da omogeneizzare il campione. La beuta viene posta in termostato a 5 ± 1 °C e vi si lascia per almeno 2 ore. Si prelevano dalla beuta, contenente il campione, 2 aliquote da 10 ml ciascuna e si pongono in 2 fiale che si sigillano.

Le fiale contenenti le soluzioni di confronto e in esame, preparate come detto sopra, si tengono per un'ora in termostato regolato a 65 ± 1 °C finché si sia raggiunto l'equilibrio. Si preleva mediante siringa a tenuta di gas, per il campionamento manuale, un campione dallo spazio di testa della fiala (nel caso di strumento automatico il prelievo è effettuato dallo strumento stesso nelle condizioni prestabilite). Tra le possibili condizioni operative si citano, a titolo di esempio, le seguenti:

Temperatura dell'iniettore: 100 °C.
Temperatura della colonna: 50 °C.
Temperatura del rivelatore: 200 °C.
Gas di trasporto: *azoto per cromatografia.*

Calcolo ed espressione dei risultati. La concentrazione di ossido di etilene (OET) nell'oggetto in esame, espressa in mg/kg, si ricava con la formula seguente:

$$OET\ (mg/kg) = \frac{C \times OET}{p} \times 1000$$

dove:

C = media delle due concentrazioni di OET nelle fiale contenenti le soluzioni in esame preparate come descritto sopra, ricavate dalla curva di taratura ed espresse in mg/l;
V = volume di N,N-dimetilacetamide nella fiala contenente il campione in l;
p = peso del campione in g.».

Pag. 521. «Reattivi». Al reattivo **Fucsina basica** (pag. 615), il testo è così modificato:

«**Fucsina basica.** Miscela di cloridrati di rosanilina ($C_{20}H_{20}ClN_3$, Mr 337,9) e di p-rosanilina ($C_{19}H_{18}ClN_3$, Mr 323,9). Polvere cristallina di colore rosso scuro o cristalli verdi con riflessi metallici; solubile in *acqua* e in *alcool,* praticamente insolubile in *etere.*

Perdita all'essiccamento. Non superiore al 5,0 per cento, determinata per essicamento in stufa a 105 °C, su 1,0 g.

Ceneri solforiche. Non superiori allo 0,3 per cento, determinate su 1,00 g.».

All'elenco sono aggiunti i reattivi seguenti:

«**Ammonio solfamato soluzione concentrata.** Soluzione acquosa di *ammonio solfamato* (120 g/l).».

«**Argento nitrato 0,001 N.** 1 ml di *argento nitrato 0,1 N* si diluisce a 1000 ml con *acqua.*

La soluzione deve essere conservata in recipienti scuri.».

«**N-(1-naftil)etilendiamina bicloridrato soluzione diluita.** Soluzione acquosa di *N-(1-naftil) etilendiamina bicloridrato (1 g/l).».*

«**Sodio nitrito soluzione diluita.** Soluzione acquosa di *sodio nitrito* (20 g/l).

Preparare al momento dell'uso.».

Pag. 756. «Sostanze di riferimento». All'elenco sono aggiunte le seguenti sostanze:

«Dacuronio bromuro
N, N' - bis - (1,3 - diidrossi - 2 - propil) - 5 - amino - 2, 4, 6 - triiodoisoftalimide
Iopamidolo
Pancuronio bromuro».

Pag. 846. «Norme per la buona fabbricazione di soluzioni parenterali di grande volume (L.V.)». Al paragrafo 6. *Processo di fabbricazione,* dopo il quarto capoverso, è aggiunto quanto segue:

«L'acqua destinata alla preparazione delle soluzioni deve provenire da «Acqua depurata» o acqua potabile, per le quali sia stata preventivamente valutata l'eventuale contaminazione dovuta a composti organici di rilevanza tossicologica. Qualora tale contaminazione sia riscontrata, l'acqua dovrà subire un trattamento idoneo all'abbattimento della contaminazione stessa.».

F.U. IX - Vol. II.

Pag. 453. «Ciclopropano». La monografia è eliminata.

Pag. 582. «Decametonio ioduro». La monografia è eliminata.

Pag. 1059. «Merbromina». Il sinonimo «Mercurocromo» è eliminato (in quanto nome registrato).

Pag. 1223. «Oxprenololo cloridrato». Il nome chimico è così modificato:
(RS) - 1 - (isopropilamino) - 3 - { 2- [(2 - propenil) - ossi] fenossi } - 2 - propanolo cloridrato.

Pag. 1339. «Primachina fosfato». Il nome chimico è così modificato:

(RS)-8-(4-amino-1-metilbutilamino)-6-metossichinolina bifosfato.

Pag. 1578. «Soluzioni concentrate per emodialisi». Dopo il saggio **Pirogeni** è aggiunto il saggio seguente: «**Endotossine batteriche.** Il «Saggio per la ricerca delle endotossine batteriche» (I, pag. 310 e I Suppl., pag. 46) può sostituire il «Saggio per la verifica dell'assenza di pirogeni» purchè opportunamente convalidato. In tal caso il limite di riferimento è di 0,5 U.E./ml.».

F.U. IX - I Suppl.

Pag. 15. «Denominazioni comuni italiane dei principi attivi contenuti nei medicamenti». Alla pag. 16, in luogo di: «Colina glicerofosfato», leggasi: «Colina alfoscerato».

Pag. 77. «Determinazione della resistenza idrolitrica del vetro per contenitori da destinare a preparazioni iniettabili®». Le righe 1-2 sono eliminate.

Pag. 276. «Gallamina trietioduro». La monografia è eliminata.

ERRATA-CORRIGE

F.U. IX - Vol. I

Pag. 542, riga 16, in luogo di: «V. monografia «Acqua sterile per preparazioni iniettabili in recipienti ermeticamente chiusi».», leggasi: «V. monografia.».

F.U. IX - Vol. II

Pag. 295, riga 28, in luogo di: «3 m», leggasi: «3 ml».

Pag. 1307, riga 7, in luogo di: «acido sorforico», leggasi: «acido solforico».

F.U. IX - I Suppl.

Pag. 16, in luogo di: «GLUNICATE, leggasi: «GLUNICATO».

Pag. 121, riga 24, in luogo di: «*0,1 N*», leggasi: «*0,5 N*».

Pag. 196, riga 7, in luogo di: «fomare», leggasi: «formare».

ALLEGATO V

TABELLE: SOSTITUZIONI E MODIFICHE

F.U. IX - I Vol., pag. 799 e ss.

F.U. IX - I Suppl., pag. 105.

«TABELLA N. 5». La tabella è sostituita dalla seguente:

Elenco dei prodotti la cui vendita è subordinata a presentazione di ricetta medica rinnovata volta per volta e da trattenersi dal farmacista anche quando detti prodotti fanno parte di medicamenti composti o di specialità medicinali.

(Art. 124, lettera *b*, e art. 167, terzo comma, del T.U. delle leggi sanitarie approvato con R.D. 27 luglio 1934, n. 1265, modificato con Legge 7 novembre 1942, n. 1528; art. 70 della Legge 22 dicembre 1975, n. 685)

1) Stupefacenti e sostanze psicotrope indicate nella tabella IV approvata con decreto interministeriale, in applicazione agli articoli 11 e 12 della Legge 22 dicembre 1975, n. 685.

La dispensazione dei prodotti contenenti buprenorfina deve essere limitata ad una confezione da 5 fiale o a non più di 2 confezioni da 10 compresse per ricetta.

2) Preparazioni indicate nella tabella V approvata con decreto interministeriale, in applicazione agli articoli 11 e 12 della Legge 22 dicembre 1975, n. 685, fatta eccezione per quanto disposto ai punti 1), 5), 22), 23) e 32) della Tabella N. 4 della Farmacopea Ufficiale.

3) Anoressizzanti.

4) Preparazioni per uso parenterale contenenti derivati della fenotiazina, del butirrofenone e delle benzodiazepine.

5) Inibitori della monoaminossidasi.

6) Curarici.

7) Anestetici locali ed anestetici generali per uso anestesiologico.

8) Citostatici. Immunosoppressori.

9) Enzimi proteolitici per uso parenterale da soli od associati ad altri farmaci.

10) Prodotti contenenti fenilbutazone o ossifenbutazone, escluse le preparazioni per uso topico.

11) Tutti i prodotti contenenti estrogeni, progestinici, soli od associati, con indicazioni di carattere ginecologico.

12) Prodotti per uso orale a base di flunitrazepam; la dispensazione deve essere limitata ad una sola confezione contenente non più di 60 mg di principio attivo.

13) Prodotti a base di ticlopidina.

14) Prodotti immunizzanti contro la peste suina.

15) Vaccini antibrucellosi e tubercoline per uso veterinario.

16) Preparazioni farmaceutiche contenti zipeprolo. La dispensazione deve essere limitata ad una sola confezione, anche quando il medico abbia indicato il numero di confezioni superiori all'unità.

17) Preparazioni farmaceutiche contenenti etretinato.

18) Preparazioni farmaceutiche per uso topico contenenti minoxidil.

AVVERTENZE

Per la vendita delle preparazioni contenenti le sostanze stupefacenti e psicotrope indicate nelle tabelle I e III, approvate con decreto interministeriale in applicazione agli articoli 11 e 12 della legge 22 dicembre 1975, n. 685, vanno rispettate le disposizioni della legge medesima anche per quanto riguarda le norme relative alla spedizione di ricette.

È comunque subordinata a presentazione obbligatoria della ricetta medica, rinnovata volta per volta e da trattenersi dal farmacista la vendita delle specialità medicinali per le quali il Ministero della Sanità faccia obbligo di riportare sulle etichette la dicitura «*Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica non ripetibile*».

Nota. — 1) La validità della ricetta rinnovata volta per volta e da trattenersi dal farmacista è limitata ad un periodo non superiore a tre mesi.

2) La dizione «da trattenersi dal farmacista» va intesa nel senso che la ricetta debba essere ritirata e non più messa in circolazione.

Pag 802. «TABELLA N. 7». La tabella è così modificata:

TABELLA I

Pag. 803. Al punto *c)* della tabella sono aggiunte le sostanze seguenti:

«Catina: (d-teo-2-amino-1-idrossi-1-fenilpropano) o [(+)-norpseudoefedrina].

Catinone: [(—)-α-aminopropiofenone] o [(*S*)-2-aminopropiofenone].

DMA: (2,5-dimetossiamfetamina).

DOET: (2,5-dimetossi-4-etilamfetamina).

N-Etilamfetamina.

Fenetillina.

Levamfetamina.

Levometamfetamina.

MDMA: (3,4-metilendiossimetamfetamina).

MMDA: (5-metossi-3,4-metilendiossiamfetamina).

PMA: (*p*-metossiamfetamina).

TMA: (3,4,5-trimetossiamfetamina).».

Alla riga 22, in luogo di: «Furetedina», leggasi: «Furetidina».

TABELLA IV

Pag. 806. Alla penultima riga, in luogo di: «Butobarbitale: acido 5-butil-5-etil barbiturico.», leggasi: «Butobarbital.».

Pag. 807. Alla riga 16, in luogo di: «Secbutobarbitale.», leggasi: «Secbutabarbital.».

Alla tabella sono aggiunte le sostanze seguenti:

«Fencamfamina.
Fenproporex.
Mefenorex: [dl-*N*-(3-cloropropil)-α-metilfenetilamina].
Propilesedrina.
Pirovalerone.
Tetrabamato. (Associazione molecolare di Fenobarbital, Febarbamato e Difebarbamato).
Vinilbital.».

TABELLA V

Pag. 807. Il primo capoverso è sostituito dal seguente:

«*a)* Preparazioni multidose per uso diverso da quello iniettabile le quali, in associazione con altri principi attivi, contengono acetildiidrocodeina, codeina, diidrocodeina, etilmorfina, folcodina, nicocodina, nicodicodina, norcodeina e loro sali per un quantitativo complessivo delle suddette sostanze, come base anidra, compreso tra l'1% ed il 2,5% in peso inclusi, o una quantità superiore a 0,01 g per unità di somministrazione per via orale o a 0,02 g per unità di somministrazione per via rettale, fino ad un massimo di 0,10 g per unità di somministrazione; le suddette preparazioni devono essere tali da impedire praticamente il recupero dello stupefacente con facili ed estemporanei procedimenti estrattivi.».

TABELLA VI

Pag. 808. Alla tabella sono aggiunte le sostanze seguenti:
«Quazepam.
Midazolam.».

F.U. IX - I Suppl.

Pag. 106. «TABELLA N. 7». Alla «*Tabella IV*», le righe 1-2 sono eliminate.

Pag. 107. La riga 4 è eliminata.

Pag. 110 «TABELLA N. 8» - *ANNOTAZIONI*». La nota (2) è sostituita dalla seguente:

«(2) *Buprenorfina.* La dispensazione deve essere limitata ad una confezione da 5 fiale o a non più di 2 confezioni da 10 compresse per ricetta.».

89A2574

GIUSEPPE MARZIALE, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(1651360) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO

LIBRERIE DEPOSITARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE

ABRUZZO

◇ **CHIETI**
Libreria MARZOLI
Via B. Spaventa, 18

◇ **PESCARA**
Libreria COSTANTINI
Corso V. Emanuele, 146
Libreria dell'UNIVERSITÀ
di Lidia Cornacchia
Via Galilei, angolo via Gramsci

◇ **TERAMO**
Libreria IPOTESI
Via Oberdan, 9

BASILICATA

◇ **MATERA**
Cartolibreria
Eredi ditta MONTEMURRO NICOLA
Via delle Beccherie, 69

◇ **POTENZA**
Ed. Libr. PAGGI DORA ROSA
Via Pretoria

CALABRIA

◇ **CATANZARO**
Libreria G. MAURO
Corso Mazzini, 89

◇ **COSENZA**
Libreria DOMUS
Via Monte Santo

◇ **CROTONE (Catanzaro)**
Ag. Distr. Giornali LORENZANO G.
Via Vittorio Veneto, 11

◇ **REGGIO CALABRIA**
Libreria S. LABATE
Via Giudecca

◇ **SOVERATO (Catanzaro)**
Rivendita generi Monopolio
LEOPOLDO MICO
Corso Umberto, 144

CAMPANIA

◇ **ANGRI (Salerno)**
Libreria AMATO ANTONIO
Via dei Goti, 4

◇ **AVELLINO**
Libreria CESA
Via G. Nappi, 47

◇ **BENEVENTO**
Libreria MASONE NICOLA
Viale dei Rettori, 71

◇ **CASERTA**
Libreria CROCE
Piazza Dante

◇ **CAVA DEI TIRRENI (Salerno)**
Libreria RONDINELLA
Corso Umberto I, 253

◇ **FORIO D'ISCHIA (Napoli)**
Libreria MATTERA

◇ **NOCERA INFERIORE (Salerno)**
Libreria CRISCUOLO
Traversa Nobile ang. via S. Matteo, 51

◇ **PAGANI (Salerno)**
Libreria Edic. DE PRISCO SALVATORE
Piazza Municipio

◇ **SALERNO**
Libreria D'AURIA
Palazzo di Giustizia

EMILIA-ROMAGNA

◇ **ARGENTA (Ferrara)**
C.S.P. - Centro Servizi Polivalente S.r.l.
Via Matteotti, 36/B

◇ **FERRARA**
Libreria TADDEI
Corso Giovecca, 1

◇ **FORLÌ**
Libreria CAPPELLI
Corso della Repubblica, 54
Libreria MODERNA
Corso A. Diaz, 2/F

◇ **MODENA**
Libreria LA GOLIARDICA
Via Emilia Centro, 210

◇ **PARMA**
Libreria FIACCADORI
Via al Duomo

◇ **PIACENZA**
Tip. DEL MAINO
Via IV Novembre, 160

◇ **RAVENNA**
Libreria MODERNISSIMA
Via C. Ricci, 50

◇ **REGGIO EMILIA**
Libreria MODERNA
Via Guido da Castello, 11/B

◇ **RIMINI (Forlì)**
Libreria CAIMI DUE
Via XXII Giugno, 3

FRIULI-VENEZIA GIULIA

◇ **GORIZIA**
Libreria ANTONINI
Via Mazzini, 16

◇ **PORDENONE**
Libreria MINERVA
Piazza XX Settembre

◇ **TRIESTE**
Libreria ITALO SVEVO
Corso Italia, 9/F
Libreria TERGESTE s.a.s.
Piazza della Borsa, 15

◇ **UDINE**
Cartolibreria «UNIVERSITAS»
Via Pracchiuso, 19
Libreria BENEDETTI
Via Mercatovecchio, 13
Libreria TARANTOLA
Via V. Veneto, 20

LAZIO

◇ **APRILIA (Latina)**
Ed. BATTAGLIA GIORGIA
Via Mascagni

◇ **LATINA**
Libreria LA FORENSE
Via dello Statuto, 28/30

◇ **LAVINIO (Roma)**
Edicola di CIANFANELLI A. & C.
Piazza del Consorzio, 7

◇ **RIETI**
Libreria CENTRALE
Piazza V. Emanuele, 8

◇ **ROMA**
AGENZIA 3A
Via Aureliana, 59
Libreria DEI CONGRESSI
Viale Civiltà del Lavoro, 124
Soc. MEDIA c/o Chiosco Pretura Roma
Piazzale Clodio
Ditta BRUNO E ROMANO SGUEGLIA
Via Santa Maria Maggiore, 121
Cartolibreria ONORATI AUGUSTO
Via Raffaele Garofalo, 33

◇ **SORA (Frosinone)**
Libreria DI MICCO UMBERTO
Via E. Zincone, 28

◇ **TIVOLI (Roma)**
Cartolibreria MANNELLI
di Rosarita Sabatini
Viale Mannelli, 10

◇ **TUSCANIA (Viterbo)**
Cartolibreria MANCINI DUILIO
Viale Trieste s.n.c.

◇ **VITERBO**
Libreria BENEDETTI
Palazzo Uffici Finanziari

LIGURIA

◇ **IMPERIA**
Libreria ORLICH
Via Amendola, 25

◇ **LA SPEZIA**
Libreria CENTRALE
Via Colli, 5

LOMBARDIA

◇ **ARESE (Milano)**
Cartolibreria GRAN PARADISO
Via Valera, 23

◇ **BERGAMO**
Libreria LORENZELLI
Viale Papa Giovanni XXIII, 74

◇ **BRESCIA**
Libreria QUERINIANA
Via Trieste, 13

◇ **COMO**
Libreria NANI
Via Cairoli, 14

◇ **MANTOVA**
Libreria ADAMO DI PELLEGRINI
di M. Di Pellegrini e D. Ebbi s.n.c.
Corso Umberto I, 32

◇ **PAVIA**
Libreria TICINUM
Corso Mazzini, 2/C

◇ **SONDRIO**
Libreria ALESSO
Via dei Caimi, 14

MARCHE

◇ **ANCONA**
Libreria FOGOLA
Piazza Cavour, 4/5

◇ **ASCOLI PICENO**
Libreria MASSIMI
Corso V. Emanuele, 23
Libreria PROPERI
Corso Mazzini, 188

◇ **MACERATA**
Libreria MORICHETTA
Piazza Annessione, 1
Libreria TOMASSETTI
Corso della Repubblica, 11

◇ **S. BENEDETTO DEL TRONTO (AP)**
Libreria ALBERTINI
Via Giovanni XXIII, 59

MOLISE

◇ **CAMPOBASSO**
Libreria DI E.M.
Via Monsignor Bologna, 67

◇ **ISERNIA**
Libreria PATRIARCA
Corso Garibaldi, 115

PIEMONTE

◇ **ALESSANDRIA**
Libreria BERTOLOTTI
Corso Roma, 122
Libreria BOFFI
Via dei Martiri, 31

◇ **ALBA (Cuneo)**
Casa Editrice ICAP
Via Vittorio Emanuele, 19

◇ **BIELLA (Vercelli)**
Libreria GIOVANNACCI
Via Italia, 6

◇ **CUNEO**
Casa Editrice ICAP
Piazza D. Galimberti, 10

◇ **TORINO**
Casa Editrice ICAP
Via Monte di Pietà, 20

PUGLIA

◇ **ALTAMURA (Bari)**
JOLLY CART di Lorusso A. & C.
Corso V. Emanuele, 65

◇ **BARI**
Libreria ATHENA
Via M. di Montrone, 86
Libreria FRANCO MILELLA
Viale della Repubblica, 16/B
Libreria LATERZA e LAVIOSA
Via Crisanzio, 16

◇ **BRINDISI**
Libreria PIAZZO
Piazza Vittoria, 4

◇ **FOGGIA**
Libreria PATIERNO
Portici Via Dante, 21

◇ **LECCE**
Libreria MILELLA
Via Palmieri, 30

◇ **MANFREDONIA (Foggia)**
IL PAPIRO - Rivendita giornali
Corso Manfredi, 126

◇ **TARANTO**
Libreria FUMAROLA
Corso Italia, 229

SARDEGNA

◇ **ALGHERO (Sassari)**
Libreria LOBRANO
Via Sassari, 65

◇ **CAGLIARI**
Libreria DESSI
Corso V. Emanuele, 30/32

◇ **NUORO**
Libreria Centro didattico NOVECENTO
Via Manzoni, 35

◇ **ORISTANO**
Libreria SANNA GIUSEPPE
Via del Ricovero, 70

◇ **SASSARI**
MESSAGGERIE SARDE
Piazza Castello, 10

SICILIA

◇ **AGRIGENTO**
Libreria L'AZIENDA
Via Callicratide, 14/16

◇ **CALTANISSETTA**
Libreria SCIASCIA
Corso Umberto I, 36

◇ **CATANIA**
ENRICO ARLIA
Rappresentanze editoriali
Via V. Emanuele, 62
Libreria GARGIULO
Via F. Riso, 56/58
Libreria LA PAGLIA
Via Etnea, 393/395

◇ **ENNA**
Libreria BUSCEMI G. B.
Piazza V. Emanuele

◇ **FAVARA (Agrigento)**
Cartolibreria MILIOTO ANTONINO
Via Roma, 60

◇ **MESSINA**
Libreria PIROLA
Corso Cavour, 47

◇ **PALERMO**
Libreria FLACCOVIO DARIO
Via Ausonia, 70/74
Libreria FLACCOVIO LICAF
Piazza Don Bosco, 3
Libreria FLACCOVIO S.F.
Piazza V. E. Orlando 15/16

◇ **SIRACUSA**
Libreria CASA DEL LIBRO
Via Maestranza, 22

◇ **TRAPANI**
Libreria GALLI
Via Manzoni, 30

TOSCANA

◇ **AREZZO**
Libreria PELLEGRINI
Via Cavour, 42

◇ **GROSSETO**
Libreria SIGNORELLI
Corso Carducci, 9

◇ **LIVORNO**
Editore BELFORTE
Via Grande, 91

◇ **LUCCA**
Libreria BARONI
Via S. Paolino, 45/47
Libreria Prof.le SESTANTE
Via Montanara, 9

◇ **PISA**
Libreria VALLERINI
Via dei Mille, 13

◇ **PISTOIA**
Libreria TURELLI
Via Macallè, 37

◇ **SIENA**
Libreria TICCI
Via delle Terme, 5/7

TRENTINO-ALTO ADIGE

◇ **BOLZANO**
Libreria EUROPA
Corso Italia, 6

◇ **TRENTO**
Libreria DISERTORI
Via Diaz, 11

UMBRIA

◇ **FOLIGNO (Perugia)**
Nuova Libreria LUNA
Via Gramsci, 41/43

◇ **PERUGIA**
Libreria SIMONELLI
Corso Vannucci, 82

◇ **TERNI**
Libreria ALTEROCCA
Corso Tacito, 29

VALLE D'AOSTA

◇ **AOSTA**
Libreria MINERVA
Via dei Tillier, 34

VENETO

◇ **PADOVA**
Libreria DRAGHI - RANDI
Via Cavour, 17

◇ **ROVIGO**
Libreria PAVANELLO
Piazza V. Emanuele, 2

◇ **TREVISO**
Libreria CANOVA
Via Calmaggiore, 31

◇ **VENEZIA**
Libreria GOLDONI
Calle Goldoni 4511

◇ **VERONA**
Libreria GHELFI & BARBATO
Via Mazzini, 21
Libreria GIURIDICA
Via della Costa, 5

◇ **VICENZA**
Libreria GALLA
Corso A. Palladio, 41/43

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:

- **presso l'Agenzia dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in Roma, piazza G. Verdi, 10;**
- **presso le Concessionarie speciali di:**
  BARI, Libreria Laterza S.p.a., via Sparano, 134 - BOLOGNA, Libreria Ceruti, piazza dei Tribunali, 5/F - FIRENZE, Libreria Pirola (Etruria S.a.s.), via Cavour, 46/r - GENOVA, Libreria Baldaro, via XII Ottobre, 172/r - MILANO, Libreria concessionaria «Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato» S.r.l., Galleria Vittorio Emanuele, 3 - NAPOLI, Libreria Italiana, via Chiaia, 5 - PALERMO, Libreria Flaccovio SF, via Ruggero Settimo, 37 - ROMA, Libreria Il Tritone, via del Tritone, 61/A - TORINO, SO.CE.DI. S.r.l., via Roma, 80;
- **presso le Librerie depositarie indicate nella pagina precedente.**

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono in Roma (Ufficio inserzioni - Piazza G. Verdi, 10). Le suddette librerie concessionarie speciali possono accettare solamente gli avvisi consegnati a mano e accompagnati dal relativo importo.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1989

ALLA PARTE PRIMA - LEGISLATIVA

Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari:			
	- annuale	L.	265.000
	- semestrale	L.	145.000
Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:			
	- annuale	L.	40.000
	- semestrale	L.	25.000
Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:			
	- annuale	L.	150.000
	- semestrale	L.	85.000
Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:			
	- annuale	L.	40.000
	- semestrale	L.	25.000
Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:			
	- annuale	L.	150.000
	- semestrale	L.	85.000
Tipo F - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari, e i fascicoli delle quattro serie speciali:			
	- annuale	L.	500.000
	- semestrale	L.	270.000

Integrando il versamento relativo al tipo di abbonamento della Gazzetta Ufficiale, parte prima, prescelto con la somma di L. 35.000, si avrà diritto a ricevere l'indice repertorio annuale cronologico per materie 1989.

Prezzo di vendita di un fascicolo della *serie generale*	L.	1.000
Prezzo di vendita di un fascicolo delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.000
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale «Concorsi»*	L.	2.400
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.000
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.000

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	30.000
Prezzo di vendita di un fascicolo ogni 16 pagine o frazione	L.	1.000

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	50.000
Prezzo di vendita di un fascicolo	L.	5.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

		Prezzi di vendita *Italia*	*Prezzi di vendita* *Estero*
Invio settimanale	N. 6 microfiches contenenti 6 numeri di Gazzetta Ufficiale fino a 96 pagine cadauna	L. 6.000	6.000
	Per ogni 96 pagine successive o frazione riferite ad una sola Gazzetta	L. 1.000	1.000
	Spese per imballaggio e spedizione raccomandata	L. 4.000	6.000

N.B. — Le microfiches sono disponibili dal 1° gennaio 1983.

ALLA PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	200.000
Abbonamento semestrale	L.	120.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.000

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, nonché quelli di vendita dei fascicoli delle annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, sono raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti all'Amministrazione entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione di una fascetta del relativo abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato:

- abbonamenti . . . . ☎ (06) 85082149/85082221
- vendita pubblicazioni . . . . . . ☎ (06) 85082150/85082276
- inserzioni . . . . ☎ (06) 85082145/85082189

N. B. — ***Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio al 31 dicembre 1989, mentre i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1989 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1989.***